

SPENCER VAICIUNAS

**IMPACTO DA ECOENDOSCOPIA COM PUNÇÃO
ASPIRATIVA COM AGULHA FINA ASSOCIADA À
MICROHISTOLOGIA NO DIAGNÓSTICO DE CISTOS
PANCREÁTICOS EM PACIENTES SINTOMÁTICOS E
ASSINTOMÁTICOS**

Tese apresentada ao Departamento de
Diagnóstico por Imagem da Universidade
Federal de São Paulo - Escola Paulista de
Medicina, para obtenção do Título de Doutor
em Medicina

São Paulo

2018

SPENCER VAICIUNAS

**IMPACTO DA ECOENDOSCOPIA COM PUNÇÃO
ASPIRATIVA COM AGULHA FINA ASSOCIADA À
MICROHISTOLOGIA NO DIAGNÓSTICO DE CISTOS
PANCREÁTICOS EM PACIENTES SINTOMÁTICOS E
ASSINTOMÁTICOS**

Tese apresentada ao Departamento de
Diagnóstico por Imagem da Universidade
Federal de São Paulo - Escola Paulista de
Medicina, para obtenção do Título de Doutor
em Medicina

Orientador: Prof. Dr. José Celso Ardengh

São Paulo

2018

Vaiciunas, Spencer

Impacto da Ecoendoscopia com Punção Aspirativa com Agulha Fina associada à microhistologia no diagnóstico de cistos pancreáticos em pacientes sintomáticos e assintomáticos / Spencer Vaiciunas. -- São Paulo, 2018.

xvi, 55f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Radiologia e Ciências Radiológicas.

Título em inglês: Impact of Endosonography-Guided Fine Needle Aspiration (EUS-FNA) in association with microhistological analysis in Asymptomatic and Symptomatic patients with Pancreatic Cysts Neoplasia (PCN).

1. Cisto Pancreático. 2. Ecoendoscopia. 3. Microhistologia.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Chefe do Departamento:

Prof. Dr. Henrique Carrete Júnior

Coordenadora do Curso de Pós-Graduação e Coorientadora da tese:

Profa. Dra. Suzan Menasce Goldman

Dedico este trabalho aos que contribuem para me tornar uma pessoa melhor a cada dia

Aos meus pais, Mauricio Casimiro Vaiciunas e Sueli Maria dos Santos Vaiciunas, pela sabedoria em me educar, por seus gestos solidários, pelo amor e carinho que souberam me proteger e me ensinar os limites da vida, por ter investido e acreditado sempre na minha educação e me motivar a trilhar os caminhos do conhecimento, incentivando-me e torcendo pela minha vitória, aos quais devo meu caráter.

À minha amada esposa Karla Nocrato Loiola Vaiciunas, por todo amor, incentivo, apoio e compreensão nos diversos momentos que estive ausente, para que este trabalho pudesse ser realizado.

Aos meus “sempre pequenos” Bryan e Thomas, que trazem tanta luz e gosto para minha vida, um amor especial. Vocês são a lição mais profunda que vivi de ética, dignidade e amor.

AGRADECIMENTOS

Antes de tudo, quero agradecer a **Deus**, por ter abençoado todos os dias da minha vida, por iluminar meu caminho e me dar forças para seguir sempre em frente.

Ao Dr. José Celso Ardengh, agradeço a oportunidade de tê-lo como orientador do meu Doutorado. Tenho muito orgulho de citá-lo como um dos responsáveis pela minha formação profissional. Agradeço pela confiança, pela amizade, conselhos e paciência. Pelo incentivo e exemplo de competência e perseverança. Meu muito obrigado de coração. Sem você este projeto não teria existido.

À coordenadora do curso de Pós-Graduação, **professora Dr. Susan Menasce Goldman** por incentivar os alunos e acreditar nos futuros pesquisadores.

À Secretária **Vivian Fabiane S. Ferreira** pela colaboração e disponibilidade constantes.

À coordenadora pedagógica **Andrea Puchnick** pelos ensinamentos transmitidos em suas aulas. Pela paciência e orientação em elaborar esta tese.

Aos pacientes, autores anônimos dessa obra e motivo constante do meu aprimoramento.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES** - que me concedeu uma bolsa, durante a realização deste doutorado, fato este que muito contribuiu para a viabilização desta tese. Portanto, deixo aqui expresso meu agradecimento.

SUMÁRIO

Dedicatória.....	iv
Agradecimentos.....	v
Listas.....	ix
Resumo.....	xiv
Abstract.....	xv
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	16
3. PACIENTES E MÉTODOS.....	18
3.1 Desenho do estudo.....	19
3.2 Pacientes.....	19
3.3 Ecoendoscopia com punção aspirativa com agulha fina.....	19
3.4 Manipulação das amostras e análise dos fluidos císticos.....	21
3.5 Eventos adversos.....	22
3.6 Coleta de dados e análise estatística.....	23
4. RESULTADOS.....	25
4.1 Características dos pacientes com cistos pancreáticos.....	26
4.2 Características dos pacientes submetidos à ecoendoscopia associada à punção aspirativa com agulha fina diagnóstica.....	26
4.3 Diagnóstico.....	29
4.4 Imagens obtidas pela ecoendoscopia	32
4.5 Resultado da microhistologia.....	32
4.5.1 Pacientes assintomáticos.....	34
4.5.2 Pacientes sintomáticos.....	35

4.6 Eventos adversos.....	36
5. DISCUSSÃO.....	37
6. CONCLUSÃO.....	45
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47
8. ANEXOS	56

LISTA DE FIGURAS

Figura 01	Paciente sintomático com imagem ecoendoscópica que corresponde a pseudocisto pancreático.....	27
Figura 02	Algoritmo geral dos pacientes submetidos a EE-PAAF. Resultados da obtenção de fluido dos CPs bem como o resultado microhistológico.....	29
Figura 03	Imagem endoscópica de abaulamento da parede duodenal causada por um CAS confirmado pela microhistologia em paciente que apresentava empachamento pós-prandial. A-imagem endoscópica e B- imagem da ecoendoscopia.....	30
Figura 04	Homem com pancreatite aguda. TC com coleção na cabeça do pâncreas. Ecoendoscopia mostrou imagem compatível com CAS, mas a biópsia revelou se tratar de NIMP. Indicada cirurgia que confirmou o diagnóstico de NIMP com câncer superficial de 1,5 cm.....	30
Figura 05	Mulher com queixas dispépticas leves, US mostrou cálculos na vesícula biliar. RM coleção cística com espessamento da parede, indicada ecoendoscopia para determinar o diagnóstico do CP. A microhistologia detectou cistoadenoma mucinoso sem atipias com estroma ovariano.....	31
Figura 06	Mulher jovem com um episódio de PA. A TC mostrou alteração na densificação da porção cefálica do pâncreas sem a evidência de nódulo. A ecoendoscopia revelou a presença de nódulo de 5,2 x 3,5 cm. A microhistologia revelou a presença de lesão sólido cística pseudopapilar.....	31
Figura 07	Nomograma de Fagan (n=510). A probabilidade positiva pós teste (linha vermelha) e probabilidade negativa pós teste (linha verde).....	33

Figura 08	Nomograma de Fagan dos pacientes com CPs assintomáticos.....	34
Figura 09	Nomograma de Fagan dos pacientes com CPs sintomáticos.....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 01	Características clínicas de todos os pacientes (510), assintomáticos (341) e sintomáticos (169).....	28
Tabela 02	Sensibilidade e especificidade da microhistologia em determinar o tipo de CP, no grupo geral de pacientes (510) e no grupo de pacientes assintomáticos e sintomáticos	32
Tabela 03	Razão de verossimilhança e probabilidades após a obtenção do diagnóstico pela microhistologia nos pacientes com CPs assintomáticos e sintomáticos.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

%	porcentagem
CA-19-9	antígeno hidrato de carbono 19-9
CAC	cistoadenocarcinoma
CAM	cistoadenoma mucinoso
CAP	adenocarcinoma ductal do pâncreas
CAS	cistoadenoma seroso
CEA	antígeno carcinoembrionário
CP	cistos de pâncreas ou cistos pancreáticos
CPER	colangiopancreatografia endoscópica retrógrada
CR	cisto de retenção
DPP	ducto pancreático principal
DS	ducto pancreático secundário
EA	eventos adversos
EE	ecoendoscopia
EE-PAAF	ecoendoscopia com punção aspirativa com agulha fina
FRANTZ	neoplasia epitelial solido cística pseudopapilar
GP	“groove pancreatitis”
K	Índice Kappa
NC	neoplasias císticas do pâncreas ou neoplasias císticas pancreáticas
NCM	neoplasia cística mucinosa
NCS	neoplasia cística serosa
NIMP	neoplasia intraductal mucinosa papilífera
NL	nódulo linfático

NPC	neurólise do plexo celíaco
PA	pancreatite aguda
PC	pancreatite crônica
PP	pseudocisto pancreático
RM/CPRM	ressonância magnética com colangiopancreatoressonância
TC	tomografia computadorizada
TGI	trato gastrointestinal
US	ultrassom abdominal
USE	ultrassonografia endoscópica

RESUMO

Introdução: A ecoendoscopia com punção aspirativa com agulha fina (EE-PAAF) é uma técnica valiosa e segura para investigar cistos pancreáticos (CPs). Porém, na literatura encontramos pouca informação de uma possível contribuição da EE-PAAF associada a microhistologia para o diagnóstico dos CPs. **Objetivo:** Esse estudo analisa a acurácia e a viabilidade da microhistologia obtida pela EE para o diagnóstico de CPs em pacientes assintomáticos e sintomáticos. **Pacientes e métodos:** De janeiro de 2010 a janeiro de 2017, incluiu-se todos os pacientes com CPs submetidos a EE-PAAF. O líquido do CP foi coletado para análise microhistológica e quando possível parte do material foi enviado a dosagem bioquímica dos níveis de amilase, CEA e CA 19.9. O principal parâmetro de análise foi a porcentagem de amostras adequadas para o diagnóstico etiológico pela microhistologia associada a análise bioquímica e o cálculo das razões de verossimilhança para o grupo de pacientes com CPs assintomáticos e sintomáticos. O teorema estatístico de Bayes, foi o principal cálculo estatístico. **Resultados:** A EE-PAAF para o diagnóstico foi realizada em 510/585 (87,1%) pacientes. Ela foi viável e não houve falha técnica. O material obtido pela PAAF foi enviado para a microhistologia e forneceu material adequado em 432 (84,2%). As características clínicas dos CPs assintomáticos (341) e sintomáticos (169), revelou que o primeiro grupo era mais jovem ($p=0,004$) e com CPs menores [23 mm (2-117)] vs [35 mm (4-144)] com $p<0,001$. Nos CPs assintomáticos encontramos mais CPs pré-neoplásicos (38,7% vs 30,2%) com $p=0,016$ e menor número de CPs malignos (8,2% vs 24,3%) com $p<0,001$. CPs assintomáticos e sintomáticos a microhistologia mostrou sensibilidade, especificidade, VPP, VPN, acurácia e Kappa de: 71,4%, 99,7%, 95,2%, 97,5%, 97,4%, e $k=0,80$ e 58,5%, 96,9%, 85,7%, 87,9%, 87,6% e $K=0,62$, respectivamente. A prevalência para o diagnóstico de um CP maligno é de 10%. Ao utilizarmos a EE-PAAF em pacientes com CP assintomático e sintomático a probabilidade pós teste foi de 95,7% [IC: 83,9%- 98,9%] versus 64,9% [IC: 47,1-79,4], respectivamente. **Conclusões:** Em pacientes com CPs assintomáticos ou sintomáticos a EE-PAAF é tecnicamente viável e segura. A análise microhistológica é factível na maioria desse pacientes, cujo benefício é maior para a detecção de CPs nos assintomáticos e nos cistos malignos.

ABSTRACT

Introduction: The EUS-FNA is a valuable and safe technique to investigate PCNs. Although, in literature we find not much information about a association of EUA-FNA with microhistological analysis for a more accurate diagnosis of PCNs. **Aim:** The aim of this study was to verify the association and accuracy of EUA-FNA with microhistological analysis to investigate PCNs in asymptomatic and symptomatic PCTs. **Patients and methods:** From January 2010 until January 2017, was included all patients with PCNs submitted to EUS-FNA. The PCNs liquid was collected for microhistological analysis and, when possible, part of this material was sent to the biochemical levels analysis of amylase, carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 19.9 (CA 19.9). The main parameter of analysis was the percentage of samples suitable for the etiological diagnosis by microhistology associated with biochemical analysis and the study of likelihood ratios for the group of patients with asymptomatic and symptomatic PCNs. Likelihood ratios were obtained using the Bayes statistical analysis. **Results:** The EUS-FNA was performed in 510/585 (87.1%) patients. The FNA was possible in all patients, there was no technical failure. The samples were sent to microhistology and provided adequate material in 432 (84.2%). The clinical characteristics of asymptomatic (341) and symptomatic PCNs (169) revealed that the first group was younger (0.004) and had lower PCNs [23 mm (2-117)] vs [35 mm (4-144)] (<0.001). In the asymptomatic PCNs we found more preneoplastic lesions (38.7% vs 30.2%) (0.016) and a lower number of malignancy (8.2% vs 24.3%) (<0.001). Asymptomatic and symptomatic PCs, microhistology showed sensitivity, specificity, PPV, NPV, accuracy and Kappa index of: 71.4%, 99.7%, 95.2%, 97.5%, 97.4% and K=0.80 and 58.5%, 96.9%, 85.7%, 87.9%, 87.6% and K=0.62 respectively. The pre-test prevalence for the diagnosis of a malignant PCNs was about 10%, The post-test probability in asymptomatic and symptomatic PCN was 95.7% [CI: 83.9%-98.9%] versus 64.9% % [CI: 47.1-79.4], respectively. **Conclusions:** In asymptomatic or symptomatic PCT, the EUS-FNA is technically feasible and safe. The microhistology obtained a correct etiological diagnosis in most patients with PCTs, but the most benefit for the detection of PCs are the asymptomatic patients and in neoplasia cystics cases.

1. INTRODUÇÃO

Os cistos do pâncreas (CP) têm sido cada vez mais identificados devido ao uso frequente de métodos de imagem de alta resolução, como: o ultrassom abdominal (US), a tomografia computadorizada (TC) e a colangiopancreatossintetografia magnética (RM/CPRM) 1.5T e 3T ⁽¹⁻⁴⁾. A descoberta de um cisto pancreático por esses métodos de imagem, especialmente os de pequeno tamanho, é um fato, que em muitos casos, representa dilema em relação à conduta terapêutica a ser seguida. Geralmente a identificação de um cisto em um paciente sem sintomas ao realizar exames de rotina ou de check-up, traz transtornos de angústia à vida cotidiana do paciente ^(5, 6).

Os CP compreendem os inflamatórios, representado pelos pseudocistos pancreáticos (PP) e cistos de retenção (CR), que ocorrem em pacientes com pancreatite crônica (PC) e as neoplasias císticas pancreáticas (NCP) ⁽⁷⁾. Sua prevalência encontra-se em torno de 80% a 90% e 10% a 15% dos inflamatórios e neoplásicos, respectivamente ^(6, 8). As NCP subdividem-se em: primários e os com degeneração cística secundária ⁽⁸⁾. No primeiro alocam-se as neoplasias epiteliais: cistadenoma seroso (CAS), cistoadenoma mucinoso (CAM), neoplasia intraductal mucinosa papilífera (NIMP), neoplasia epitelial solidocística pseudopapilar (Frantz) e as mesenquimais: linfangiomas e teratomas ⁽⁸⁻¹²⁾. As NC são lesões que, por definição, não se comunicam com o ducto pancreático principal (DPP) e apresentam revestimento epitelial característico ⁽⁹⁾. Constituem cerca de 1% de todos os tumores pancreáticos e incluem principalmente o CAM e CAS, representando, respectivamente, 45% e 32% das NC ⁽¹⁰⁾. Embora não seja considerada uma lesão cística propriamente dita e sim um tumor de diferente linhagem, por apresentar imagem semelhante a cistos, a NIMP é estudada nesta categoria ^(11, 12).

Atualmente os métodos de imagem falham em detectar cistos de baixo e alto risco de malignização, principalmente os menores que 3,0 cm. Sua avaliação baseada unicamente nas características morfológicas não distingue com precisão o tipo de cisto ou prevê a transformação maligna ^(11, 12). A obtenção de material do conteúdo cístico (citológico e/ou bioquímico), por aspiração, tem se tornado atrativa para o diagnóstico definitivo. Mesmo a análise dos níveis dos marcadores tumorais no aspirado relatados como os melhores preditores de neoplasias císticas mucinosas (NCM), não refletem com exatidão o risco de malignidade se sobrepondo

aos cistos benignos, trazendo deste feito enormes duvidas em como determinar a melhor estratégia terapêutica a ser adotada ^(11, 12).

A ecoendoscopia (EE) avalia o pâncreas efetivamente e é atualmente considerada essencial, além de muito segura para em face de seus resultados, determinar a melhor decisão em relação a conduta a ser adotada frente a um cisto pancreático: observação ou remoção ⁽¹³⁾. Ela permite o estudo ecográfico detalhado do tecido pancreático. No entanto, o manejo de pacientes com CP bem como seu diagnóstico, continua desafiador e pouco se sabe se a EE com punção aspirativa com agulha fina (EE-PAAF) pode ou não, mudar a estratégia de conduta dos pacientes com CP ⁽¹⁴⁾. Acredita-se que a EE-PAAF forneça informações precisas das características morfológicas da lesão cística e com isso ela se torna útil para decidir a melhor estratégia terapêutica a ser adotada caso-a-caso ^(15, 16).

CONCEITO, PRINCÍPIO E TÉCNICA DA ECOENDOSCOPIA

A EE (ultrassonografia endoscópica (USE) ou endossonografia) permite conduzir um transdutor ecográfico a todos os pontos acessíveis ao endoscópio clássico. A EE com transdutor de alta frequência obtém imagens de alta resolução, tornando possível o exame pormenorizado de órgãos e regiões pouco acessíveis a outros métodos de imagem ⁽¹³⁾. Suas indicações são atualmente: o estadiamento e seguimento de neoplasias mediastinais, pulmonares, das vias biliares, pancreáticas, esofagianas, gástricas, duodenais, cólon e reto. Além de sua crescente indicação terapêutica: tal qual a drenagem de PPs, necrosectomia, drenagem biliar e pancreática, neurólise do plexo celíaco (NPC) e a realização de alcoolização de cistos de pâncreas ^(13, 17).

As contraindicações absolutas da EE são: paciente não cooperativo, suspeita de perfuração visceral, diverticulite ou colite aguda. As relativas são inexperiência do endoscopista, estenose esofágica e instabilidade cardíaca ou pulmonar ⁽¹⁸⁾. Existem dois métodos de escaneamento baseado na conformação tecnológica de seu transdutor: o radial com corte transversal e o linear com corte longitudinal ao eixo do aparelho. O primeiro possibilita a obtenção de imagens em tempo real de 360 graus, facilitando a avaliação da anatomia das estruturas analisadas enquanto o linear

permite a punção com agulha e todas as manobras terapêuticas descritas anteriormente ⁽¹⁹⁾. Os transdutores apresentam frequências que variam de 7,5 a 12 MHz. Esta variação de frequência permite o controle da profundidade das imagens obtidas ⁽¹⁹⁾. O estudo com a EE depende da relação entre a penetração do feixe sonoro, que é maior quanto menor a frequência e a resolução da imagem, que é maior quanto maior a frequência do transdutor. Com frequências maiores perde-se em penetração, dificultando a avaliação de estruturas distantes, porém obtém-se maior resolução das imagens obtidas próximas do transdutor ⁽²⁰⁾. Dois tipos de instrumentos são empregados: um utiliza o transdutor montado na extremidade do endoscópio e outro, o “miniprobe”, apresenta o formato de cateter que habitualmente são utilizados nos procedimentos endoscópicos e, desse modo, é conduzido pelo canal de trabalho do endoscópio de uso rotineiro, realizando-se, então, o estudo ecográfico ⁽²⁰⁾.

A EE-PAAF foi o primeiro método invasivo em tempo real, dependente da EE setorial. Ela permite a coleta de material citológico pela aspiração, para o qual utiliza agulha fina específica, na maioria das vezes com calibre 22-Gauge (G). A PAAF aumenta o grau de exatidão do método e o estudo histológico permanece o “padrão-ouro” para o definitivo diagnóstico dos tumores císticos, sólido/císticos ou sólidos, principalmente aqueles ≤ 3 cm ⁽²¹⁾.

A EE do trato gastrointestinal (TGI) alto é realizada com sedação endovenosa e com paciente em decúbito lateral esquerdo. O exame tem duração média de 15 a 30 minutos. O examinador interpreta as imagens ultrassonográficas utilizando as endoscópicas como referência anatômica no interior do TGI ⁽¹³⁾. O exame consiste na introdução do ecoendoscópio por via oral até a segunda porção duodenal em frente a papila duodenal. A partir desse momento inicia-se a obtenção de imagens ecográficas para o estudo de estruturas adjacentes, onde respeitamos três pontos anatômicos para o estudo de toda a glândula pancreática: a segunda porção duodenal, o bulbo duodenal e o estômago ⁽¹³⁾. Após o exame de toda a glândula pancreática realiza-se a PAAF em tempo real, que permite a aquisição de material líquido, celular e/ou tecidual para análise laboratorial, citológica e microhistológica ⁽¹⁴⁾. A EE-PAAF permite de forma direta e com menor risco de eventos adversos, o diagnóstico de lesões infracentimétricas, minimizando o risco de disseminação de células malignas, uma vez que o trajeto da agulha normalmente está incluído no

procedimento de ressecção, caso esta seja a indicação terapêutica do paciente a ressecção da cabeça do pâncreas ⁽¹⁴⁾. Contraindica-se a EE-PAAF quando a informação fornecida não contribuirá para a decisão terapêutica ou quando vasos sanguíneos são visualizados interpostos no trajeto de punção ⁽²²⁾. Distúrbio de coagulação é contraindicação relativa, pois o trauma secundário à PAAF é pequeno, sendo esta, portanto, uma das alternativas para diagnóstico neste grupo de pacientes ⁽⁷⁾.

Os eventos adversos (EA) associados à EE-PAAF incidem em 0,3% a 2,0% dos casos ⁽²³⁾, porém quando ela é usada em cistos de pâncreas esta taxa chega a 14%, sendo justificada pelo tipo de lesão que oferece ambiente propício à sangramento local ou infecção ⁽²⁴⁾. Os principais EA descritos na literatura são: perfuração, secundária à manipulação endoscópica, sendo operador dependente; sangramento, que é minimizado pela aplicação do Doppler e “power” Doppler no trajeto projetado da agulha de punção; infecção secundária à passagem pelo lúmen gastroduodenal, sendo prevenida e/ou minimizada pela administração de antibiótico em esquema profilático (por exemplo: cefalotina, 2 g endovenoso uma hora antes da PAAF); pancreatite secundária ao trauma parenquimatoso ou sobre o DPP, tratada na maioria dos casos com medidas conservadoras ⁽²⁵⁾.

AValiação ECOENDOSCÓPICA DO PÂNCREAS

Na avaliação ecoendoscópica dos CPs deve responder inicialmente as seguintes perguntas:

- ✓ O CP é intrapancreático?
- ✓ Trata-se de um PP ou uma NC?
- ✓ Trata-se de um CP benigno, maligno ou preneoplásico?

Os PP são secundários à pancreatite aguda (PA) ou crônica (PC). No último caso podem ser de retenção (CR), ou surgir como elemento a montante de um tumor ou ainda ser necrótico, após um episódio de PA. À parte, existem os cistos distróficos que ocorrem em pâncreas ectópico duodenal e correspondem a

remanescentes císticos decorrentes de fenômenos inflamatórios incomuns (5%) nas PCs de etiologia alcoólica também conhecida como “*groove pancreatitis*” (GP) ⁽²⁶⁾.

A diferenciação entre CP benigno, maligno e pré-neoplásico é fundamental pois altera o tratamento destas lesões. A primeira se assintomática não requer tratamento, enquanto que um cisto maligno ou pré-neoplásico, na ausência de contraindicação clínica, merece ser ressecado cirurgicamente desde que preencha alguns critérios, que discutiremos em breve. Para se ter uma ideia da dificuldade no manejo desse tipo de CP, tomando a imagem como foco, Ahmad e colaboradores demonstraram baixa taxa de concordância ($Kappa = 0,24$) para o diagnóstico diferencial entre CP neoplásicos e inflamatórios entre oito ecoendoscopistas experientes ao compararem seus resultados ao exame histopatológico posterior da peça operatória ⁽⁶⁶⁾.

Dessa forma, apesar da EE ser exame propedêutico valioso para obter tais

respostas, o diagnóstico baseado apenas na interpretação das imagens apresenta resultados controversos e duvidosos, mas vale lembrar, menos duvidosos se comparada a outros exames de imagem! O diagnóstico diferencial dos CPs com base apenas na interpretação da imagem radiológica é, portanto, possível, mas difícil. Mas, a semelhança de algumas de suas imagens e mesmo a presença de elementos morfológicos incomuns tornam difícil, a exemplo o diagnóstico diferencial entre CPs diferentes como o que se observa no CAM oligocístico que pode mimetizar um PP ⁽²⁾.

AVALIAÇÃO CITOLÓGICA E/OU MICROHISTOLÓGICA E LABORATORIAL

O diagnóstico citológico e/ou microhistológico pode ser feito por meio da coleta de material pela PAAF. O volume de material líquido para análise depende do tamanho dos CPs. Portanto, o volume pequeno pode constituir um fator limitante para o diagnóstico definitivo. Por outro lado, a presença de células glicogênio-positivo e a ausência de mucina são diagnósticos de CAS ⁽³⁰⁾. Nesse ponto, a EE-PAAF tem sido considerada etapa fundamental para o diagnóstico citológico dos CPs, uma vez que apresenta baixas morbidade e taxa de EAs ^(28, 29).

O material recolhido pela EE-PAAF (líquido e microhistologia) é preparado de forma convencional para análise. A análise laboratorial do líquido pancreático inclui a dosagem da amilase, lipase, viscosidade líquida, de diferentes marcadores tumorais (CEA, CA19-9, CA72.4, CA15.3, mucina M1), e mais recentemente, a pesquisa de Ki-ras. A análise destes fluídos tem sido objeto de interesse crescente para estudos e parece desempenhar papel na decisão terapêutica destes pacientes, corroborando para o diagnóstico diferencial entre CPs com diagnóstico citológico duvidoso e potencial maligno indefinido. No entanto, seu valor prático ainda requer estudos mais robustos e confirmação dos resultados, embora já exista tabela com valores de corte para os diferentes tipos de cistos ⁽²⁶⁻³⁰⁾. Mesmo reconhecendo que a EE representa um enorme avanço para o estudo dos CPs, ainda muitos deles permanecem com o diagnóstico indefinido.

TIPOS DE LESÕES CÍSTICAS DO PÂNCREAS

NEOPLASIA CÍSTICA SEROSA (NCS) OU CISTOADENOMA SEROSO (CAS)

As NCSs são neoplasias císticas compostas por células epiteliais cuboidais benignas e representam cerca de 1% a 2% dos tumores exócrinos pancreáticos ⁽³¹⁾. A etiologia e a patogênese são desconhecidas e é rara a transformação maligna destas lesões. Seu diagnóstico é feito em torno da sétima década de vida, em geral secundário à investigação de sintomas pouco específicos como a epigastralgia, ou pela origem de sintomas compressivos abdominais, e acometem mais frequentemente as mulheres que os homens (3:2) ⁽²⁷⁾.

Localizam-se predominantemente na cabeça pancreática (40%), medem em torno de 15 a 20 cm no momento do diagnóstico e são ricamente vascularizadas. Pela baixa probabilidade de transformação maligna, até hoje oito casos foram relatados na literatura. O seu tratamento consiste no acompanhamento clínico ^(30, 31). A cirurgia é reservada para os casos sintomáticos, sendo, portanto, o prognóstico dos pacientes excelente. Morfologicamente, as NCSs também conhecidas como CAS são caracteristicamente microcísticos e multiloculares ⁽³³⁾. O aspecto ecográfico típico é de massa tumoral hipocóica, heterogênea, com limites bem definidos,

composta por vários compartimentos de tamanho milimétrico com conteúdo anecóico, sem “debris” e com reforço posterior. Os compartimentos são separados por septos finos e regulares, o que dá à lesão um aspecto de “favo de mel” (31, 32).

A EE é útil para o diagnóstico por sua alta resolução, sendo possível demonstrá-la detalhadamente. Eventualmente, podem apresentar-se como CP macrocísticos e raramente apresentam estruturas internas. Trinta por cento dos casos apresentam fibrose ou calcificação descrita como uma “cicatriz central” (33). Em geral, o DPP não está envolvido no processo ou está obstruído pelo CAS. Assim, três formas são descritas por ordem decrescente de frequência: o CAS microcístico, a forma mista (microcistos e macrocistos) e o CAS macrocístico, onde os cistos internos são < 2 cm cada (33, 34).

A RM como método complementar, contribui para o diagnóstico dos CPs macrocísticos e mistos, ao contrário dos CPs microcísticos, cujas imagens não são específicas. A lesão microcística, antes da injeção do meio de contraste, se apresenta como hipodensa bem delimitada com área de calcificação central, já descrita anteriormente. Após a infusão, ocorre exacerbação dos septos finos, relembrando o aspecto tipo “favo de mel” mencionada acima (35).

Embora tomando apenas por base a interpretação da imagem radiológica o diagnóstico diferencial de um CP é possível. A semelhança entre algumas imagens adquiridas e mesmo a presença de elementos morfológicos incomuns o tornam difícil, a exemplo do que se observa no CAS macrocístico (34, 35). Neste caso ou quando há dúvida diagnóstica, a EE-PAAF está indicada, pois permite o diagnóstico citológico e bioquímico. Estas lesões são circundadas por epitélio estratificado, rico em glicogênio (36).

O volume do aspirado é fator importante para sua qualificação e depende do tamanho do CP. Portanto o volume pequeno pode ser um fator limitante para o diagnóstico definitivo. Por outro lado, a presença de células glicogênio (+)s e a ausência de mucina permite o diagnóstico de CAS (37). A presença de mucina ou “debris” no interior é incomum, e uma vez diagnosticada deve levar à suspeita de CAM e não CAS (34-37).

NEOPLASIA CÍSTICA MUCINOSA (NCM)

As NCMs são epiteliais compostas por células colunares produtoras de mucina circundadas por estroma tipo ovariano não se comunicando com o DPP ⁽³⁸⁾. A derivação do componente estromal primordialmente ovariano é argumento fundamentado, entre outros, na morfologia a tendência à luteinização e na presença de células tipo hilares observadas nestas lesões, fazendo supor se tratar de NCM. A hipótese atual é de que o estroma ovariano ectópico incorporado ao pâncreas durante a embriogênese pode produzir hormônios e fatores de crescimento induzindo o epitélio circunjacente a proliferar e formar esses cistos ^(39, 40). Considerando que a gônada primordial esquerda e o pâncreas dorsal estão lado a lado durante a quarta e quinta semana do desenvolvimento intrauterino, essa hipótese explicaria a predileção dessas lesões pelo segmento corpo/caudal do pâncreas em 70% a 90% dos casos ⁽⁴¹⁾. Acometem mais frequentemente as mulheres que homens na proporção de 6:1 na faixa etária entre 40 e 50 anos ⁽⁴⁰⁾.

De acordo com o grau de displasia epitelial são classificadas como adenoma, “borderline” (displasia de baixo grau) e carcinoma não invasivo ou invasivo. Embora mais de 500 casos já tenham sido registrados na literatura, são considerados como lesões raras, representando cerca de 2% a 5% dos tumores pancreáticos exócrinos ⁽⁴¹⁾. Seu tamanho é variável, podendo medir de 1 a 20 cm, sendo as lesões menores que 3 cm frequentemente benignas e as maiores que 8 cm, malignas ⁽⁴²⁾. Portanto, o correto diagnóstico é fundamental, uma vez que o prognóstico está diretamente relacionado ao grau de atipia celular, sendo excelente para os tumores não invasivos completamente ressecados.

Morfologicamente, os CAMs são macrocísticos, sendo raramente microcístico, uni ou multiloculares. Em geral, estas lesões são uniloculares, anecóicas com conteúdo líquido espesso e “debris”, as paredes relativamente finas e bem individualizadas do parênquima pancreático e frequentemente existem áreas internas de espessamento parietal que, às vezes, formam projeções intraluminares ⁽⁴¹⁻⁴³⁾. A presença de espessamento ou irregularidade da parede do cisto deve levar à suspeição de malignidade. Pode haver, em 15% dos casos, áreas de calcificações parietais, as quais são visualizadas como estruturas hiperecogênicas arciformes ^(44, 45).

A RM mostra lesão hipodensa bem limitada, em geral arredondada, ressaltando calcificações periféricas, quando presentes ^(44, 45). Por outro lado, antes da injeção do meio de contraste e especialmente nas lesões pequenas, não é visível o conteúdo viscoso com “debris”. Entretanto, as projeções intraluminares são facilmente visualizadas nos CPs de maior tamanho ⁽⁴⁶⁾. O diagnóstico diferencial é importante e, por ordem de frequência, consideramos primeiro o PP. O erro diagnóstico neste caso leva à realização inadequada de derivações cistojejunais, drenagem percutânea ou acompanhamento clínico ⁽⁴³⁻⁴⁶⁾. Pode ainda, um CAS macrocístico ser confundido como mucinoso e ser ressecado sem indicação clínica. A presença de células inflamatórias circunjacentes pode complicar ainda mais o diagnóstico correto dessas lesões. Portanto, estas são algumas das razões que explicam a realização da EE-PAAF para o seu diagnóstico correto no momento em que houve dúvida diagnóstica ^(43, 45-47).

A EE-PAAF do CAM em tempo real é relativamente simples e segura ⁽⁴⁷⁾. A agulha é posicionada no centro da lesão e o conteúdo líquido deve ser completamente aspirado. Porém, cuidadoso exame do parênquima circunjacente é necessário para a exclusão de lesões a jusante à formação cística ⁽⁴⁷⁾. Quando existem áreas de espessamento ou áreas sólidas hipoecóicas, estas devem ser incluídas nos movimentos da punção, pela maior probabilidade de haver “células informativas” nessa região, aumentando assim a qualidade tecidual do aspirado. O material líquido contido nestas lesões é em geral viscoso, o que pode representar um problema no momento da aspiração, pois a agulha pode ser obstruída ou o tempo para a aspiração pode se prolongar. Neste caso, o uso de agulha com calibre maior (19 G) facilita a coleta do material ^(47, 48).

Sangramento intracístico é incomum, principalmente se a lesão for previamente estudada pelo Doppler. O esvaziamento completo previne a infecção do CAM. Por outro lado, a repetição da punção aumenta o risco de ocorrência de EAs. A avaliação citológica consiste na procura de células epiteliais colunares produtoras de mucina e da própria mucina. Para melhorar a qualidade do material aspirado, é importante evitar ao máximo a contaminação do material com células gástricas ou duodenais no aspirado no momento da passagem da agulha pela parede gástrica ou duodenal ⁽⁴⁷⁾. Quando se trata de cistoadenocarcinoma (CAC), as células epiteliais malignas são facilmente identificadas ⁽⁴⁸⁾.

NEOPLASIA INTRADUCTAL MUCINOSA PAPILÍFERA (NIMP)

A NIMP origina-se no epitélio do DPP, ramos secundários ou de forma mista acometendo o DPP e ductos secundários em conjunto. Ocorrem projeções papilares que crescem em direção ao lúmen do DPP, levando à dilatação intraductal pseudocística, uma vez que não é lesão propriamente cística ⁽⁴⁹⁾. O termo NIMP foi proposto por Warshaw e colaboradores ⁽⁵⁰⁾, quando estes demonstraram que a ectasia ductal mucinosa e a NIMP eram nomes diferentes para a mesma entidade. O componente epitelial papilífero, o grau de produção de mucina, da dilatação ductal cística e da invasão loco regional é variável ⁽⁴⁹⁾. Outros nomes para o mesmo tumor incluem: papilomatose do pâncreas, adenomatose dos canais pancreáticos, tumor ductoectático produtor de mucina, tumor mucinoso intraductal, ectasia ductal mucinosa, tumor intraductal hipersecretor de mucina, e o mais inadequado de todos, cistadenocarcinoma intraductal, que não deve ser usado ⁽³¹⁾. Aliás praticamente todos os nomes anteriormente citados são hoje substituídos pelo termo NIMP.

Até o momento, sua incidência é estimada em 1 a 3% das neoplasias exócrinas pancreáticas, ou menor que 1 a cada 100.000 habitantes/ano. A maioria destas lesões ocorre no DPP, ramos secundários ou de forma mista (DPP e ductos secundários) na cabeça pancreática (60% a 70%) ⁽⁵¹⁾. População com faixa etária ampla (30 a 94 anos) pode apresentar NIMP, entretanto, a média de idade para o diagnóstico está entre a sexta e sétima década de vida ⁽³³⁾. Homens são mais acometidos que mulheres na proporção de 3:1 ⁽³³⁾. Este tumor é classificado como benigno, “borderline” e maligno não invasivo ou invasivo. Embora mais identificadas atualmente, sua incidência é ainda desconhecida. Esse aumento é atribuído ao avanço tecnológico, ao progresso no seu reconhecimento e à recente padronização para sua classificação ⁽⁵²⁾.

A apresentação clínica é variável, podendo ser o paciente assintomático ou ter o diagnóstico feito incidentalmente pelo achado de dilatação do DPP por outro método de imagem, ou apresentar sintomas objetivos como dor epigástrica, perda de peso, diabetes e icterícia. No entanto, a apresentação inicial mais comum é o quadro de PA de origem indeterminada que ocorre em 40% dos casos ^(52, 53). Com o passar dos anos, o diagnóstico é mais frequente pela recorrência dos episódios de PA, que são de intensidade leve a moderada e raramente graves. As taxas de

amilase e lipase sanguíneas estão elevadas. A EE e a colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) ajudam no diagnóstico antes da cirurgia. A EE-PAAF permite o diagnóstico citológico, entretanto, é fundamental a avaliação de toda a peça cirúrgica após a ressecção para determinar o grau de displasia ⁽⁵⁴⁾. As NIMPs têm sido confundidas com os CAMs porque ambos apresentam aspecto cístico e têm componente celular semelhante. Todavia, são entidades diferentes e podem ser individualizadas facilmente porque, ao contrário das NIMPs, os CAMs ocorrem tipicamente em mulheres, na quinta ou sexta década de vida, localizam-se predominantemente no corpo ou cauda pancreáticos, apresentam parede espessa e não se comunicam com o DPP ⁽¹⁴⁾.

Radiologicamente são descritas três formas: do DPP (tipo I), ducto secundário (DS), tipo II (mais frequente, 40%) e o misto, que compromete tanto o DPP quanto o DS (tipo III) ⁽⁵⁸⁾. Na US e TC esses cistos apresentam aspecto típico: cisto uni ou multilocular, localizado na cabeça pancreática, com contorno nítido e associado a dilatação do DPP ⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾. A duodenoscopia tem sido considerada referência para a definição diagnóstica ⁽¹⁴⁾, pois na abordagem inicial a visualização da papila de Vater com orifício dilatado (40% a 50%), pelo qual sai secreção mucóide, é patognomônica da afecção. Por sua vez a pancreatografia com falhas de enchimento e aparência tipo cística e com conteúdo móvel é considerada também preditiva da doença ^(55, 56). Todavia, a conclusão diagnóstica pode ser dificultada pelas semelhanças com achados semelhantes aos da PC, o que inclui calcificações focais, dilatação ductal focal, irregularidades ductais e ductos secundários anormais. Além disso, a abundante quantidade de mucina intraductal e intracística impede a reparação correta dos DSs em até 12% dos pacientes. Embora a abordagem endoscópica convencional permita aspirar material líquido do ducto, ela não é capaz de detectar as lesões císticas ou tumorais no interior do parênquima que geralmente acompanham estas lesões ⁽⁵⁶⁾.

A EE apresenta resultados semelhantes aos da pancreatografia e superiores aos da US, tendo a vantagem de associar a visualização da papila de Vater com o estudo das formações císticas intraparenquimatosas e a avaliação da glândula como um todo, tornando assim possível o estudo de toda a árvore pancreática em um único procedimento ⁽⁵⁷⁾. Permite detectar a dilatação de DSs ou a presença de

lesões focais hipoecóicas sugestivas de tumor intraparenquimatoso não diagnosticado previamente ^(22, 55-58).

Dessa forma, é possível, além de examinar a lesão pela imagem detalhada, puncionar diretamente o CP no mesmo procedimento para o diagnóstico microhistológico. Portanto, durante a EE são pesquisados não só o aspecto do CP propriamente dito, mas sua relação com os DPP e DSs. O aspecto global sugere um “cacho de uva” ⁽⁵⁷⁾. As NIMPs são caracterizadas como formações císticas com parede externa fina, sem septos, representando ductos dilatados contendo material espesso com “débris”. Nestas lesões podem ser identificados nódulos murais ou massas sólidas hipoecóicas concomitantes ⁽⁶²⁾. Os cistos associados às NIMPs apresentam aspectos morfológicos diversos, o que eventualmente simula cistadenoma micro ou macrocístico ^(15, 16).

OUTRAS LESÕES CÍSTICAS RARAS

Como lesões císticas infrequentes incluem-se: linfangiomas císticos, leiomiiossarcomas, cistos dermóides (teratomas) e schwannomas. Em cada um destes grupos de lesões, pouco menos de 25 casos foram publicados até hoje. O tratamento cirúrgico é recomendado devido ao potencial maligno dessas lesões ⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾.

CITOLOGIA E MICROHISTOLOGIA

Atualmente os métodos de imagem falham em detectar com precisão as lesões de baixo e alto risco de malignização, principalmente as menores que 3,0 cm. Sua avaliação baseada unicamente nas características morfológicas não distingue com precisão o tipo de cisto ou prevê a transformação maligna ^(1, 2, 11, 17, 59-61). A obtenção de material do conteúdo cístico (citológico e bioquímico), por aspiração, pode ser feito por meio da coleta de material pela punção por EE e análise citológica. A análise laboratorial do líquido inclui a dosagem de amilase, lipase,

viscosidade líquida, de diferentes marcadores tumorais (CEA, CA19.9, CA72.4, CA15.3, mucina M1), e mais recentemente, a pesquisa de Ki-ras ⁽⁵⁹⁾.

A avaliação destes marcadores tumorais e bioquímicos pode fornecer alguma orientação quanto ao possível diagnóstico. Como é o caso dos valores de CA 19.9 > 50.000 U/l, sugestivos de NCM e CEA < 5 ng/ml sugere ser um CAS. O volume do material líquido para análise depende do tamanho destas lesões. Portanto, se pequenas, pode constituir um fator limitante para o diagnóstico definitivo da lesão. Em outro estudo ⁽⁵⁹⁾, a associação da análise citológica com os marcadores tumorais (CEA > 400 ng/ml e Ca19.9 > 50.000 U/ml) identificou 78% das NCMs. Porém, mesmo reconhecendo que a EE-PAAF de um CP represente avanço real para o estudo de um CP, ainda cerca de um terço de todas os CPs permanecem sem diagnóstico definido ⁽⁶⁰⁾. Técnicas atuais de investigação, como a citologia e a determinação das taxas de amilase, lipase e marcadores tumorais, eventualmente, ainda não são suficientemente discriminativos. Amostras citológicas são muitas vezes insatisfatórias para avaliação. Ardengh e col ⁽⁵⁸⁾ mostraram que em 30%, os pacientes com resultado negativo pela citologia, podem apresentar malignidade. Nestes casos, a microhistologia das lesões traz informações adicionais e, por conseguinte, representa um avanço a mais para o diagnóstico dos CPs. A técnica de microhistologia consiste em aspirar o material e preparar aqueles com dimensões igual ou superior a 1mm, de forma a garantir o melhor aproveitamento das células aspiradas durante a punção, diminuindo a dispersão celular dos esfregaços citológicos tradicionais, aumento a detecção de componentes celulares, particularmente nos casos de amostras celulares diminutas. Para obter biópsias de qualidade superior e um diagnóstico mais acurado, alguns acessórios endoscópicos foram desenvolvidos, como o trucut de 19-Gauge e as agulhas de aspiração para melhorar a retirada de amostras.

Assim, a condução de pacientes com CPs continua a ser um enorme desafio. Pouca informação atual está disponível sobre o risco de um CP desenvolver malignidade durante sua evolução. A indicação da EE para a avaliação pâncreas é atualmente considerada essencial e segura para a decisão da conduta mais adequada (observação, remoção), pois permite o estudo ecográfico detalhado do tecido pancreático. No entanto, o manejo de pacientes com CPs bem como seu

diagnóstico, continua desafiador e pouco se sabe se a EE-PAAF muda a estratégia de conduta dos pacientes com CPs incidentais ⁽¹⁷⁾.

Por isso acredita-se que a EE-PAAF associada a microhistologia possa fornecer informações diagnósticas precisas dos CPs e com isso ser útil para a melhor decisão terapêutica a ser tomada. A diferenciação entre CP benigno, maligno e preneoplásico é importante porque altera o tratamento. Além disso, são escassos os relatos na literatura que avaliem os resultados da EE-PAAF na obtenção de fragmentos da parede (microhistologia) dos CPs para tentar obter o diagnóstico etiológico.

2. OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo foram:

- a) Comparar os achados da EE-PAAF associada à microhistologia em pacientes com cistos pancreáticos assintomáticos e sintomáticos;
- b) Avaliar a viabilidade, segurança e desempenho da EE-PAAF associada à microhistologia no diagnóstico de cistos pancreáticos;
- c) Descrever a ocorrência de eventos adversos após a EE-PAAF.

3. PACIENTES E MÉTODO

3.1. DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal e retrospectivo de pacientes atendidos consecutivamente no Setor de Endoscopia do Hospital 9 de Julho. A aprovação para o estudo foi oferecida pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (Escola Paulista de Medicina), número CEP: 0344/2018 (aprovado). O consentimento informado por escrito foi obtido de todos os pacientes antes de entrarem no estudo. O estudo iniciou em janeiro de 2010 e se encerrou em janeiro de 2017. Analisamos e estudamos parâmetros anotados previamente e os comparamos em relação aos CPs em pacientes assintomáticos e sintomáticos.

3.2 PACIENTES

Todos os envolvidos no estudo foram atendidos de forma consecutiva. Incluímos pacientes de qualquer idade com CP de etiologia desconhecida vista em exames de imagem transversais tais como a US, TC e RM/CPRM. Anotamos a presença ou não de sintomas relacionados ao CP. Os sintomas principais relacionados aos CPs foram: dor abdominal em mesogastro às vezes em faixa ou não, empachamento pós-prandial, náuseas e vômitos.

Excluimos aqueles com distúrbios de coagulação conhecidos onde o tempo de protrombina (PT-INR) $>1,5$, o tempo de tromboplastina parcial (PTT) >50 s e plaquetas $<50.000/\text{nL}$, que teriam maior risco de apresentar sangramento durante o procedimento. Aqueles com episódio de PA nos últimos 6 meses antes do exame de EE-PAAF, pois pela história a presença de um PP seria sugestiva e quase inequívoca de um PP.

3.3. ECOENDOSCOPIA COM PUNÇÃO ASPIRATIVA COM AGULHA FINA

O paciente foi agendado para a realização da EE-PAAF em sala adequada para o tratamento de intercorrências em ambiente hospitalar. O paciente foi colocado

em decúbito lateral esquerdo e lidocaína spray a 10% foi utilizada para anestesia orofaríngea com doses individualizadas. O procedimento teve início após plano anestésico adequado e controlado pela equipe de anestesiologia, sendo administrado preferencialmente midazolan, propofol e/ou fentanil, também em doses individualizadas. Após recuperação e liberação anestésica o paciente retornou ao leito de origem ou permaneceu no repouso do serviço de endoscopia por 1-2 horas.

Os pacientes foram submetidos a EE-PAAF com agulhas de 25, 22 ou 19G flexível (EchoTip® Ultra Endoscopic Ultrasound Needle Cook Medical, Bloomington, USA) por ecoendoscopistas experientes, todos com treinamento avançado de endoscopia e + de 500 procedimentos EE/ano. A preferência pela agulha de 25-Gauge foi para cistos $\leq 1,0$ cm, cistos entre 1,1 e 2,0 cm a preferência foi o uso de agulhas de 22-Gauge e para os cistos em qualquer local $\geq 2,1$ usamos sempre agulha de 19-Gauges. Cisto da cabeça pancreática e/ou do processo unciforme foi acessado pelo duodeno, sempre após a retificação do aparelho como a manobra idealizada para a CPER, enquanto os CPs do corpo e cauda foram abordados pelo estômago. Todos os procedimentos foram realizados utilizando um ecoendoscópio linear Fujinon EG 530UT ou EG 530 UT2 (FUJIFILM Medical Systems, U.S.A., Wayne, New Jersey).

Os CPs foram preferencialmente puncionados com um único passe para minimizar o risco de infecção através de punções repetidas. Uma vez a agulha dentro da lesão, um vácuo, sucção com seringa de 10 ou 20 cc, foi aplicado e o conteúdo do cisto aspirado, com a agulha sendo movida lentamente para frente e para trás através da loja cística até que não se pudesse obter mais líquido. Se componentes sólidos eram visualizados, eles eram especificamente puncionados com a agulha para a obtenção de material. Em seguida a parede do cisto ou a presença de uma vegetação ou nodulação era perfurada pela agulha para obtenção de material microhistológico ^(14, 58). No caso de obtermos pouco líquido para o exame bioquímico nossa opção sempre foi o envio do material ao microhistológico. Durante o procedimento foi ministrado uma dose de antibiótico de amplo espectro derivado das quinolonas por via intravenosa. Invariavelmente todos os pacientes eram medicados por mais 5 dias com a mesma categoria de antibiótico via oral e eram orientados a permanecer em jejum por mais 8 a 10 horas após o procedimento para evitar a ocorrência de eventos adversos.

Todos os procedimentos foram realizados de acordo com protocolo padronizado. Quando o CP foi identificado, as seguintes características morfológicas foram registradas no momento do exame: localização, diâmetro, multiplicidade dos CPs, caráter microcístico versus macrocístico, espessura máxima da parede, presença de septações, nódulos ou calcificações, comunicação com DPP, dilatação do DPP e presença ou ausência de envolvimento vascular. O Doppler colorido foi utilizado para identificar vasos sanguíneos no trajeto da agulha. Razões para a não realização da PAAF com intenção diagnóstica foram: vasos interpostos no trajeto da agulha de punção, forte suspeita de um PP ou “*walled off necrosis*” (WON), pois esses poderiam ser encaminhados a EUS terapêutica ou quando ao exame da EE o CP identificado pelos exames de imagem não correspondessem a um cisto e sim estrutura vascular ou um divertículo peripapilar.

3.4 MANIPULAÇÃO DAS AMOSTRAS E ANÁLISE DO FLUÍDO CÍSTICO

Após a aspiração, o fluido do cisto foi dividido para fornecer material para exame microhistológico e análise bioquímica. O exame microhistológico foi considerado o mais importante e, portanto, o fluido do cisto foi usado principalmente para isso. Em segundo lugar, o aspirado foi enviado para análise bioquímica para identificar os níveis de amilase e marcadores tumorais (CEA e CA 19.9). Os aspirados foram entregues imediatamente após o procedimento e um mínimo de 500 µl foi necessário para a determinação. Marcadores tumorais e amilase foram medidos com imunoenaios comercialmente disponíveis.

O material obtido foi depositado em formol a 10% e seguiu a rotina do setor de anatomia patológica do Laboratório de Anatomia Patológica DiagnóstiKa, para a preparação do espécime e confecção do bloco para análise microhistopatológica. As amostras obtidas por punção foram previamente fixadas em formol tamponado a 10% (6-24 horas). Aquelas com dimensões igual ou superior a 1 mm, foram enviadas para processamento microhistológico padrão com inclusão em parafina. O líquido fixador residual contido nos frascos destas biópsias foi encaminhado para processamento e para coleta de resíduos teciduais e confecção de blocos com inclusão em agarose. Amostras com dimensões inferiores a 1mm foram enviadas

exclusivamente para processamento, assim como todo líquido fixador residual contido nos frascos das biópsias.

Tais amostras e seus respectivos líquidos fixadores foram submetidos à centrifugação de 1500 rotações/ minuto (RPM) durante 10 minutos. O líquido sobrenadante foi descartado e o sedimento tecidual foi distribuído em tubos de eppendorfs, embebidos em 1,5 ml de agarose a 3%, submetidos à nova centrifugação de 1500 RPM durante 10 minutos. O cone contendo concentrado tecidual imerso em agarose foi resfriado a 0,7°C. Após a solidificação, o cone foi seccionado e acondicionado em cassetes, enviados para processamento histológico padrão com inclusão em parafina.

Os blocos e as biópsias embebidas em parafina foram submetidos a cortes histológicos semiseriados de 3µm de espessura, em três diferentes níveis de profundidade, corados pelo método de Hematoxilina-eosina. Foi utilizado o Micro Imaging Software cellSens (Olympus America Inc, Center Valley, PA) para dimensionamento das amostras em milímetros. Métodos ancilares: histoquímicos e imunohistoquímicos foram realizados nos casos complexos para definição diagnóstica. Todos os casos foram avaliados por patologista especializado em patologia gastrointestinal e pancreática.

3.5 EVENTOS ADVERSOS

Foram considerados EAs, todo e qualquer evento inesperado ocorrido durante ou após o procedimento que causou morbidade ou mortalidade ao paciente ⁽²⁰⁾. EA que ocorreram durante ou dentro de 2 horas após o procedimento foram classificados como imediatos. Aqueles ocorridos dentro de 30 dias após a EE-PAAF foram definidos como precoces; e os EAs que ocorreram com mais de 30 dias após a EE-PAAF foram considerados tardios ⁽²³⁾. A definição da gravidade dos EAs baseou-se no tempo de internação: leve <3 dias, moderada 4-10 dias e grave > 10 dias ou internação na unidade de terapia intensiva ou no departamento de cirurgia ⁽⁶²⁾.

Os pacientes foram solicitados a entrar em contato com o hospital em caso de desconforto abdominal, dor, febre ou qualquer outro sintoma detectado. Além disso,

os pacientes foram atendidos no ambulatório entre 1 e 2 semanas após o procedimento para discussão dos resultados, inquérito sobre a ocorrência de EAs e decisões sobre manejo adicional com seus respectivos médicos assistentes. Os EAs possivelmente esperados foram: sangramento, PA, infecção e perfuração. A presença ou hipótese de complicação foi avaliada considerando os critérios clínicos, laboratoriais e de imagem, podendo em alguns casos indicar internação ou mesmo tratamento cirúrgico de acordo com a avaliação das equipes envolvidas no tratamento.

3.6 COLETA DE DADOS ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram apresentados com o uso da estatística descritiva, média, desvio padrão, valores mínimos e máximos para as variáveis quantitativas e porcentagens relativas para as categóricas. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para investigar a hipótese de normalidade na distribuição da idade e do tamanho dos CPs. Como a hipótese de normalidade não foi confirmada, as comparações dessas variáveis entre os grupos foram realizadas por meio do teste de Mann-Whitney. As diferenças nas distribuições das variáveis categóricas tais como: sexo, tamanho, localização e tipo histológico dos CPs foram verificadas com o teste de qui-quadrado de Pearson. Quando necessário, aplicou-se a correção de continuidade de Yates e teste exato de Fisher. O nível de significância de 5% ($p < 0.05$) foi adotado para estas análises e os cálculos foram realizados no programa R versão 3.4.4 para IOS.

Os dados obtidos pela microhistologia para o grupo geral, assintomático e sintomático foram apresentados em tabelas de contingência 2x2 para os cálculos da sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo. Calculamos a razão de verossimilhança positiva e negativa, uma vez que elas possuem importância no cálculo das probabilidades de doenças atualizadas após o conhecimento do resultado do teste. A razão de verossimilhança positiva (likelihood+) nos diz quantas vezes mais provável é encontrar um resultado positivo do teste nos doentes em comparação com os não doentes. Valores de LR+ entre 2 e 5 condicionam pequenas alterações da probabilidade pré-teste; valores entre 5 e 10 condicionam alterações moderadas e valores maiores que 10 condicionam grandes

alterações. A verossimilhança negativa (likelihood -) nos diz quantas vezes menos é provável encontrar um resultado negativo do teste nos doentes em comparação com os não doentes ⁽⁶³⁾. A probabilidade condicional de ter a doença dado que se teve um resultado positivo do teste (probabilidade pós teste positivo) e a probabilidade condicional de ter a doença dado que se teve um resultado negativo (probabilidade pós teste negativa) foram calculadas a partir da razão das probabilidades conjuntas dos eventos (intersecção) e a probabilidade do evento condicionante utilizando o teorema de Bayes. Os resultados das probabilidades pré e pós teste também foram apresentadas em um nomograma de Fagan ⁽⁶⁴⁾. Todas as análises foram realizadas no programa R versão 3.4.4 utilizando o pacote epiR.

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES COM CP

Quinhentos e oitenta e cinco pacientes com média de idade de 57,6 anos (mínima 11 e máxima 89), 387 mulheres (66,1%) foram admitidos no Setor de Endoscopia do Hospital 9 de Julho e submetidos à EE. Um total de 235 pacientes (40,2%) apresentavam queixas abdominais diversas, relacionadas aos CPs identificados pelos exames de imagem no momento da apresentação e os 350 pacientes (59,8%) restantes o CP foi considerado um achado anormal a US, TC ou CPRM/RM sem qualquer sintomatologia. O tamanho médio dos cistos foi de 29 mm, com tamanho mínimo de 2mm e máximo de 144 mm. Trezentos e setenta e dois pacientes (63,5%) tinham $CP \leq 30$ mm e 213 (36,5%) CPs < 30mm.

4.2. CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES SUBMETIDOS A EE-PAAF

A EE com finalidade diagnóstica foi realizada nos 585 pacientes descritos acima. Excluímos aqueles quando a imagem à EE sugeria PP e/ou WON (**figura 1**), pois optou-se por outro tipo de manejo (n=70); imagem da EE compatível com CAC localizado no corpo (n=1) ou cauda (n=1) com indicação clara para ressecção cirúrgica, para evitar o risco de sementeira; ou imagens da EE mostrando a presença de lesão vascular, com sinal de Doppler (+) mimetizando CP (n=2) e cisto de duplicação duodenal mimetizando CP na cabeça do pâncreas (n=1).

Após aplicarmos os critérios de não-inclusão, incluímos no protocolo do estudo 510/585 (87,1%) pacientes com média de idade de 58,2 anos, faixa de 11 a 89 anos; 351 mulheres (68,8%). Destes 169 (33,2%) apresentavam queixas abdominais no momento da apresentação e em 341 (66,8%) pacientes, o CP foi considerado achado incidental à US, TC e CPRM/RM.

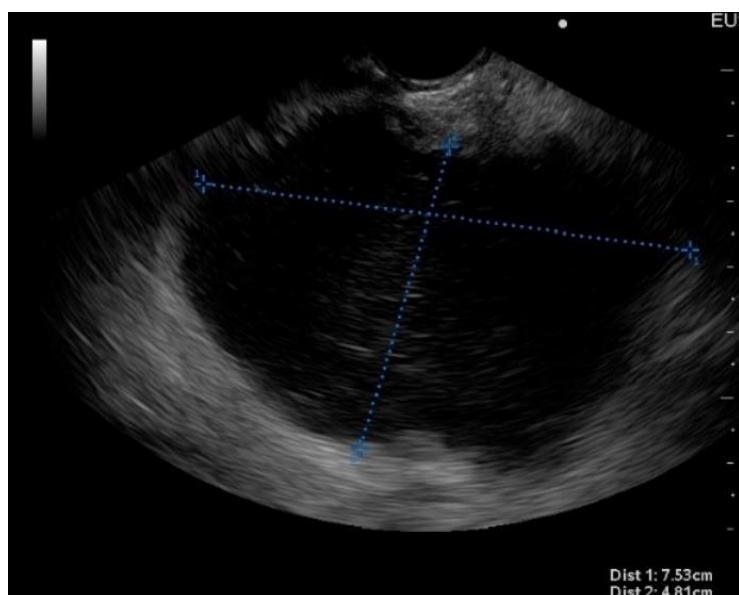


Figura 1. Paciente sintomático com imagem ecoendoscópica correspondente a pseudocisto pancreático.

O tamanho médio do CP foi de 27 mm (variação de 2 - 144): 77 cistos (15%) tinham tamanho de 1 a 10 mm, 149 (29,2%) de 11 a 20 mm, 121 (23,7%) de 21 -30 mm, 66 (12,9%) de 31 a 40 mm e 97 (19,2%) eram > 40 mm. Anatomicamente, 262 (52,4%) CPs estavam na cabeça, 169 (33,1%) no corpo e 43 (8,6%) na cauda. Tinham 2 ou mais CPs alocados em 2 ou mais segmentos do pâncreas; 17 (3,3%) na cabeça e corpo, 9 (1,8%) no corpo e cauda, 6 (1,2%) na cabeça, corpo e cauda e 4 (0,8%) na cabeça e cauda.

O fluído dos cistos não pôde ser obtido de forma suficiente para enviar para exame bioquímico pela PAAF em 230/510 (45%) pacientes. Não ocorreram falhas técnicas da PAAF em relação a inserção da agulha no interior do CP por qualquer motivo. O tamanho médio dos CPs nos quais a PAAF foi realizada, foi de 23 mm (variação de 2 a 117) versus 35 mm (variação de 4 a 144) para os CPs assintomáticos e sintomáticos, respectivamente ($p < 0.001$). Todos os dados podem ser apreciados na **tabela 1**.

Tabela 1. Características clínicas de todos os pacientes (510), assintomáticos (341) e sintomáticos (169).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	EUS-FNA	%	ASSINTOMÁTICOS	%	SINTOMÁTICOS	%	P
NUMERO	510	87,1	341	66,8	169	33,2	
MÉDIA DE IDADE (MIN-MAX)	58,2 (11-89)	--	59,5 (15-86)	--	55,5 (11-89)	--	0.004
MULHER/HOMEM	351/159	--	244/97	--	107/62	--	0.059
LOCALIZAÇÃO	--	--	--	--	--	--	--
CABEÇA	262	52,4	176	51,7	86	50,8	0.877
CORPO	169	33,1	116	34,0	53	31,3	0.548
CAUDA	43	8,6	26	7,6	17	10,0	0.352
CABEÇA E CORPO	17	3,3	12	3,5	5	2,9	--
CORPO E CAUDA	9	1,8	5	1,4	4	2,4	--
CABEÇA, CORPO E CAUDA	6	1,2	3	0,9	3	1,8	--
CABEÇA E CAUDA	4	0,8	3	0,9	1	0,6	--
PEREDE DUODENAL	0	0	0	0	0	0	--
TAMANHO MÉDIO (MM) (MIN.-MAX.)	27 (2-144)	--	23 (2-117)		35 (4-144)		<0.001
<i>MENOR QUE 30 MM</i>	347	68	261	76,5	87	51,4	--
1 A 10 MM	77	15	55	16,1	22	13,0	--
11 A 20 MM	149	29,2	116	34,0	33	19,5	--
21 A 30	121	23,7	90	26,3	32	18,9	--
<i>MAIOR QUE 30 MM</i>	163	32	80	23,5	82	48,6	--
31 A 40 MM	66	12,9	45	13,1	21	12,4	--
41 A	97	19,2	35	10,2	61	36,0	--
TIPO DE CISTO							
BENIGNO	257	50,6	181	53,1	77	45,6	0.399
PRENEOPLÁSICO	184	35,9	132	38,7	51	30,2	0.016
MALIGNO	69	13,5	28	8,2	41	24,3	<0.001

O material obtido foi enviado para a realização de microhistologia em todos os pacientes. O diagnóstico etiológico por microhistologia foi possível em 432/510 (84,7%) pacientes. Em 289/341 (84,7%) pacientes com CPs assintomáticos e em 145/169 (85,7%) com CPs sintomáticos. A mediana do tamanho dos CPs com diagnóstico foi de 23 mm (2-117) em comparação com 35 mm (4 - 144) para os CPs assintomáticos e sintomáticos, respectivamente ($p < 0.001$). A obtenção de fluído suficiente para análise do fluído do interior do CP foi possível em 297/510 (58,3%) e em 213/341 (62,5%) o material foi exíguo ou por pequeno volume ou por viscosidade que impediu a coleta do mesmo, impedindo uma análise pormenorizada. O resultado foi satisfatório para análise bioquímica obteve sucesso para a interpretação em 160/297 casos (53,8%). Os achados podem ser apreciados na **figura 2**.

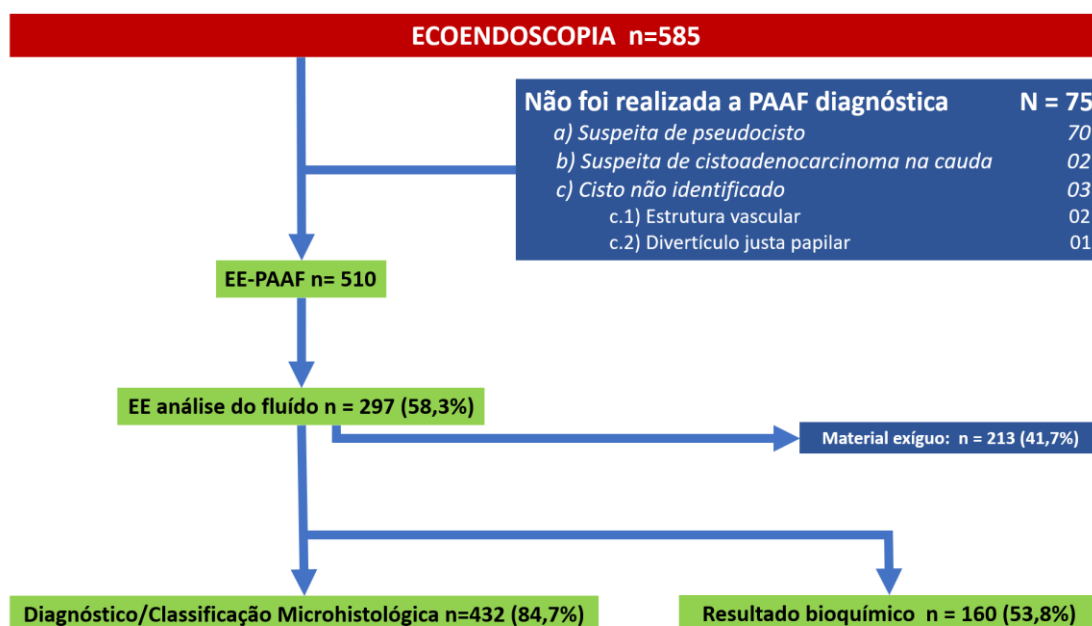


Figura 2. Algoritmo geral dos pacientes submetidos a EE-PAAF. Resultados da obtenção de fluido dos CPs bem como o resultado microhistológico.

4.3. DIAGNÓSTICO

Dos 510 pacientes submetidos a EE-PAAF o diagnóstico final de CP benigno foi feito em 257 (50,6%), preneoplásico em 184 (35,9%) e maligno em 69 (13,5%) pacientes. A maior prevalência de CPs foi benigna (50,6%). O CAS (**figura 3**) foi o mais prevalente com 140 (54,2%), CSs não neoplásicos 46 (17,8%), PP 44 (17%), 8 (3,1%) PanIN 1, 7 (2,7%) casos CLs, 4 (1,5%) com necrose liquefativa intrapancreática, 3 (1,1%) PanIN 2, 3 (1,1%) CPs em von Hippel-Lindau (CAS [1] e CS [2]), 2 (0,7%) CPs de origem tuberculosa e 1/257 (0,38%) nódulo de pancreatite. O CP preneoplásico mais comum foi a NIMP (**figura 4**) em 136 (74,3%) seguido pelo CAM (**figura 5**) em 47/183 (25,7%) pacientes. Dos 69 pacientes com malignidades constatadas a NIMP malignizada foi a mais prevalente em 19 (27,5%), seguida pelo adenocarcinoma ductal cístico, cistoadenocarcinoma e tumor neuroendócrino cístico com 13 (18,8%) pacientes para cada um desses tipos histológicos. O tumor sólido cístico pseudopapilar (tumor de Frantz) foi encontrado em 8 (11,5%), 1 (1,4%) caso de linfoma cístico pancreático, 1 (1,4%) de metástase de câncer de células renais

cístico e 1/69 (1,4%) com câncer in situ tipo neoplasia intraepitelial pancreática do tipo 3 (1,4%) (**figura 6**). A taxa de CPs benignos, preneoplásicos e malignos foi de 53,1% e 45,6% ($p=0.399$), 38,7% e 30,2% ($p=0.016$) e 8,2% e 24,3% ($p<0.001$), para os CPs assintomáticos e sintomáticos respectivamente. Todos esses dados podem ser apreciados na **tabela 1**.



Figura 3. Imagem endoscópica de abaulamento da parede duodenal causada por um CAS confirmado pela microhistologia em paciente que apresentava empachamento pós prandial. A -imagem endoscópica e B- imagem da ecoendoscopia.

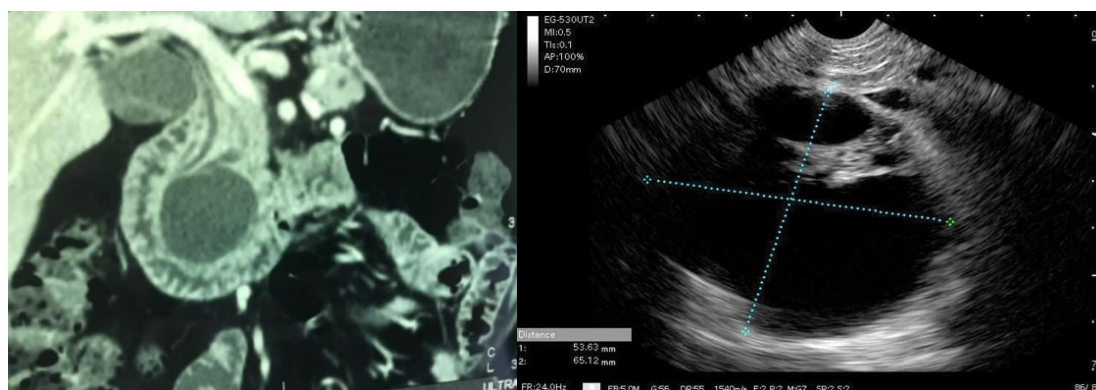


Figura 4. Homem com história de pancreatite aguda. TC mostrou coleção na cabeça do pâncreas. Ecoendoscopia com imagens compatíveis com CAS, mas a biópsia revelou se tratar de NIMP. Indicada cirurgia que confirmou NIMP com câncer superficial de 1,5 cm.

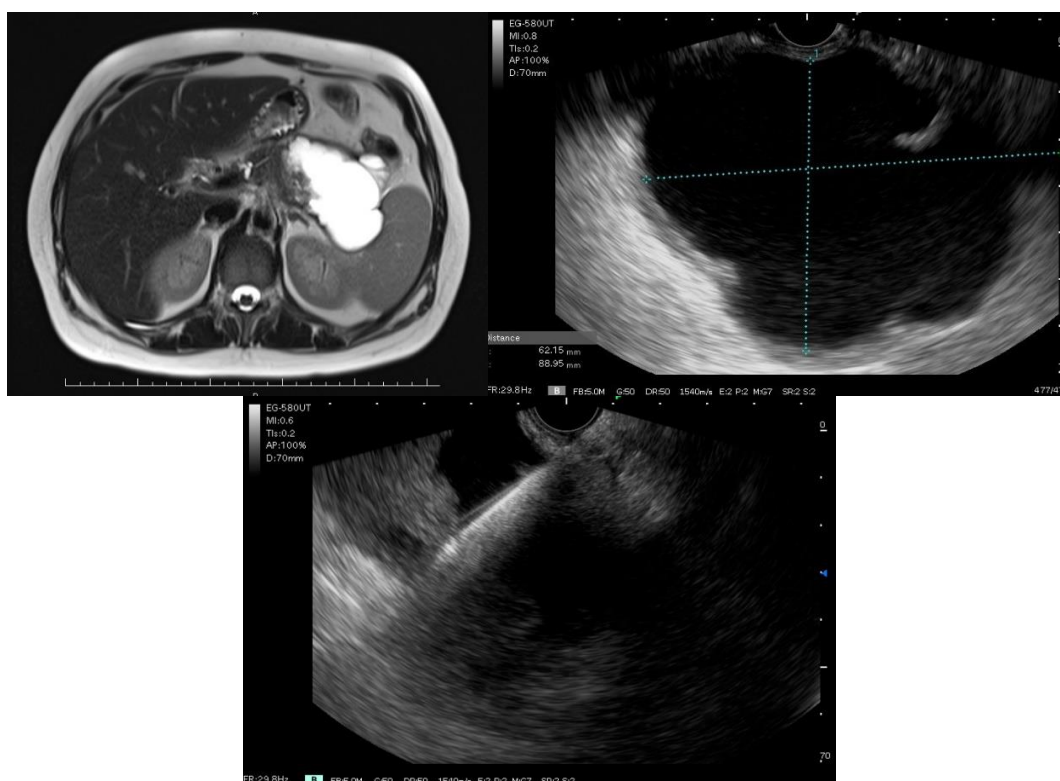


Figura 5. Mulher com queixas dispépticas leves, US abdominal revelou cálculos na vesícula biliar. RM mostrou coleção cística com espessamento da parede, indicada EE para determinar o tipo do CP. A microhistologia mostrou CAM sem atipias com estroma ovariano.



Figura 6. Mulher jovem com um episódio de PA. A TC mostrou alteração na densificação da porção cefálica do pâncreas sem a evidência de nódulo. A EE revelou a presença de nódulo de 5,2 x 3,5 cm. A microhistologia detectou lesão sólido cística pseudopapilar.

4.4. IMAGENS OBTIDAS PELA ECOENDOSCOPIA

As imagens obtidas pela EE previram com precisão a presença de CPs malignos em apenas 20,3% de todos os casos. A especificidade, VPP, VPN e acurácia foi de 70,5%, 9,7%, 85% e 63,7%, respectivamente com índice Kappa muito pobre em relação a concordância com o diagnóstico final (Kappa de 0,06). Por outro lado, as imagens obtidas pela EE fizeram a distinção entre um CP neoplásico de um inflamatório em 81,8% dos casos, sem determinar a etiologia do CP. A especificidade, VPP, VPN e acurácia foi de 97,7%, 97,2%, 84,5% e 89,8%, respectivamente com Kappa muito bom (0,80).

4.5. RESULTADO DA MICROHISTOLOGIA

A microhistologia mostrou sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia para o diagnóstico do tipo de CP em 64%, 96%, 71%, 94% e 92%, respectivamente. O índice Kappa mostrou um grau de concordância corrigido bom (Kappa =0,63). Esses dados podem ser encontrados de forma detalhada na tabela 2, bem como o resumo da razão de verossimilhança e as probabilidades pós testes geral podem ser observados na tabela 3 e figura 7.

Tabela 2. Sensibilidade e especificidade da microhistologia em determinar o tipo de CP, no grupo geral de pacientes (510), no grupo de pacientes assintomáticos e sintomáticos.

	Ouro Positivo		Ouro Negativo		<i>Sensibilidade</i>	<i>Especificidade</i>
	<i>VP</i>	<i>FN</i>	<i>FP</i>	<i>VN</i>		
<i>N = 510</i>	44	25	17	424	0.64 (0.51, 0.75)	0.96 (0.94, 0.98)
<i>Assintomáticos</i>	20	8	1	312	0.71 (0.56, 0.84)	1.00 (0.99, 1.00)
<i>Sintomáticos</i>	24	17	4	124	0.59 (0.46, 0.70)	0.97 (0.93, 0.99)

VP: verdadeiro positivo; FP: falso positivo; FP: falso positivo; VN: verdadeiro negativo

Tabela 3. Razão de verossimilhança e probabilidades após a obtenção do diagnóstico pela microhistologia nos pacientes com CPs assintomáticos e sintomáticos.

	Razão de Verossimilhança (IC-95%)		Probabilidade Pós Teste (%)	
	Positiva	Negativa	Positiva	Negativa
N = 510 (tabela geral)	16.5 ([10.1, 27.2)	0.38 (0.28, 0.52)	62.1 (49.8, 72.9)	3.6 (2.7, 4.9)
Assintomáticos	223.6 (52.6, 950)	0.29 (0.19, 0.44)	95.7 (83.9, 98.9)	2.8 (1.8, 4.2)
Sintomáticos	18.7 (9.0, 39.0)	0.43 (0.33, 0.56)	64.9 (47.1, 79.4)	4.1 (3.2, 5.2)

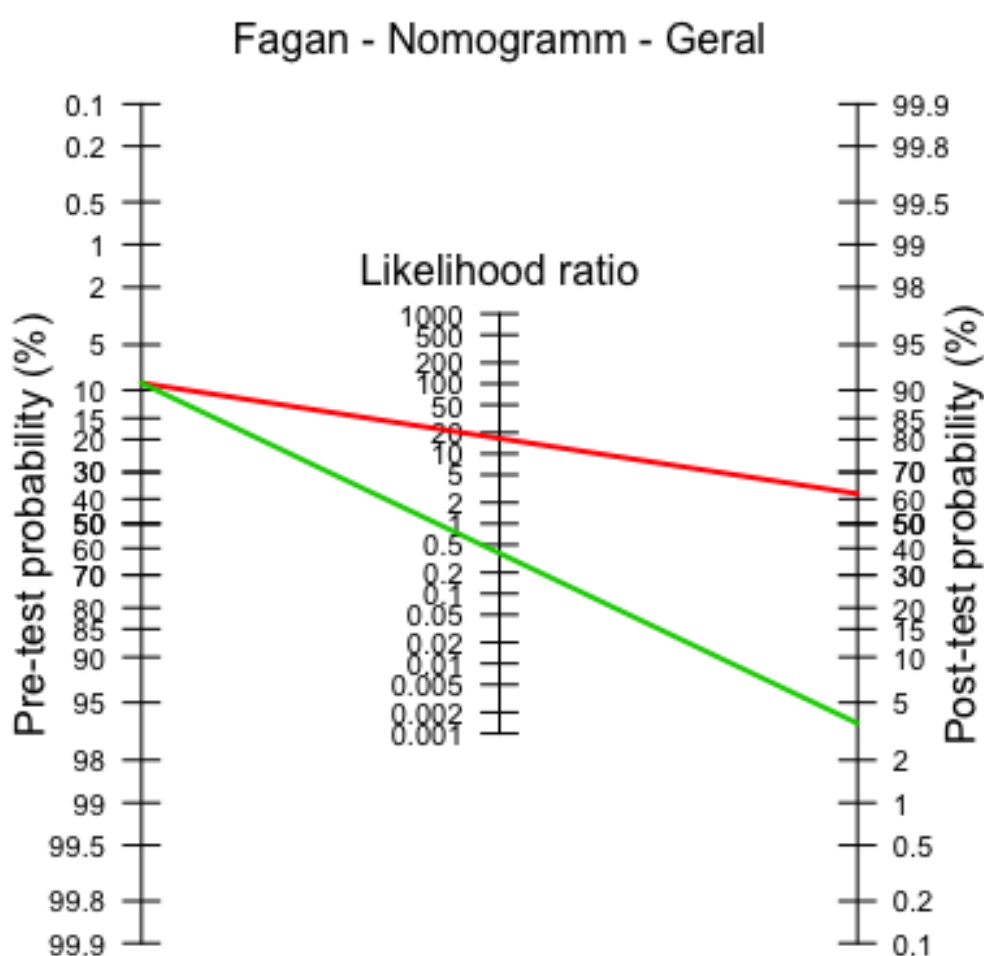


Figura 7. Nomograma de Fagan (n=510). A probabilidade positiva pós teste de 62.1% (linha vermelha) e probabilidade negativa pós teste de 3.6% (linha verde).

4.5.1. PACIENTES ASSINTOMÁTICOS

No grupo de 341 pacientes assintomáticos a microhistologia obtida pela EE-PAAF para o diagnóstico do tipo do CP, mostrou sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia de 71,4%, 99,7%, 95,2%, 97,5% e 97,4% respectivamente (**tabela 2**). O índice de Kappa foi considerado muito bom ($\kappa=0,80$). Esses cálculos permitiram determinar a razão de verossimilhança e a probabilidade pós teste (**tabela 3**). O nomograma de Fagan dos pacientes assintomáticos revelou que a probabilidade positiva pós teste é de 95.7% (linha vermelha) e probabilidade negativa pós teste de 2.8% (linha verde).

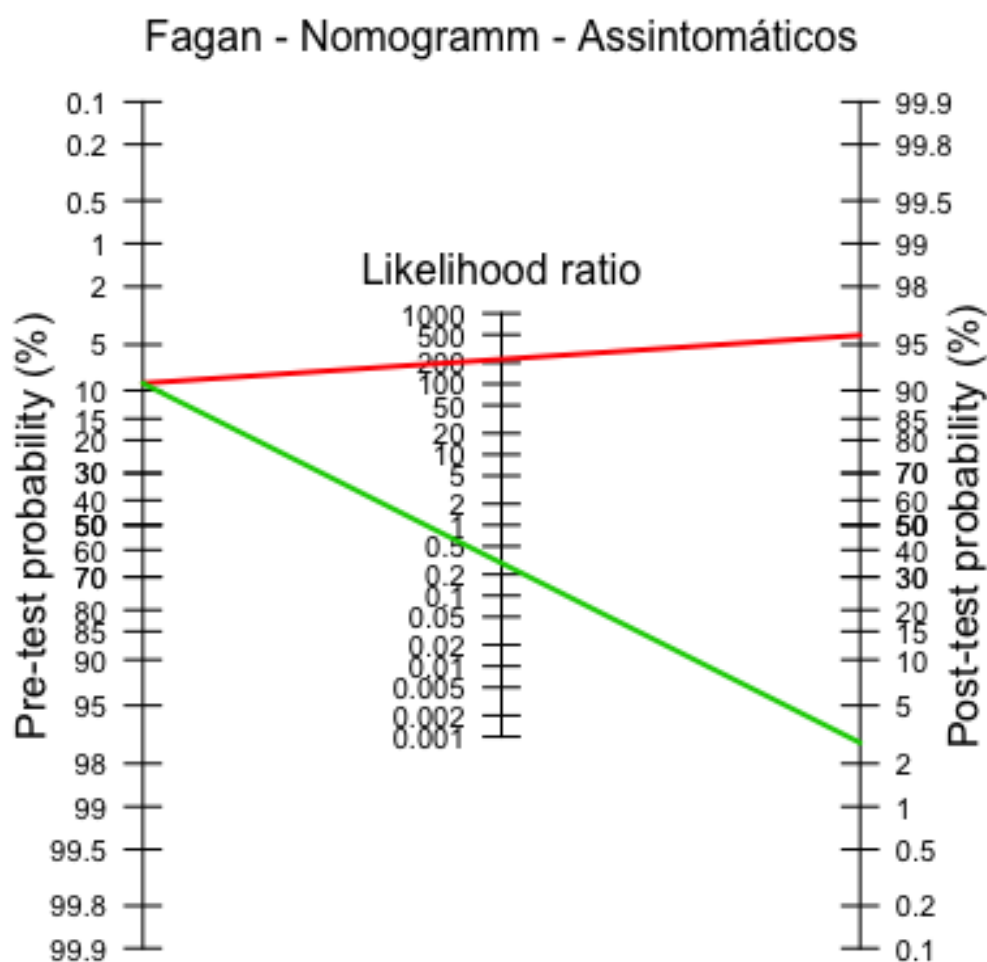


Figura 8. Nomograma de Fagan dos pacientes com CPs assintomáticos.

4.5.2. PACIENTES SINTOMÁTICOS

Para os 169 pacientes que apresentaram algum tipo de sintomatologia relacionada ao CP, a sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia para o diagnóstico do tipo de CP foi: 58,5%, 96,9%, 85,7%, 87,9% e 87,6%, respectivamente (**tabela 2**). O índice de Kappa foi bom ($\kappa = 0,62$). Os cálculos permitiram detectar a razão de verossimilhança e a probabilidade pós teste (**tabela 3**). O nomograma de Fagan dos pacientes assintomáticos revelou que a probabilidade positiva pós teste é de 64,9% (linha vermelha) e probabilidade negativa pós teste de 4.1% (linha verde).

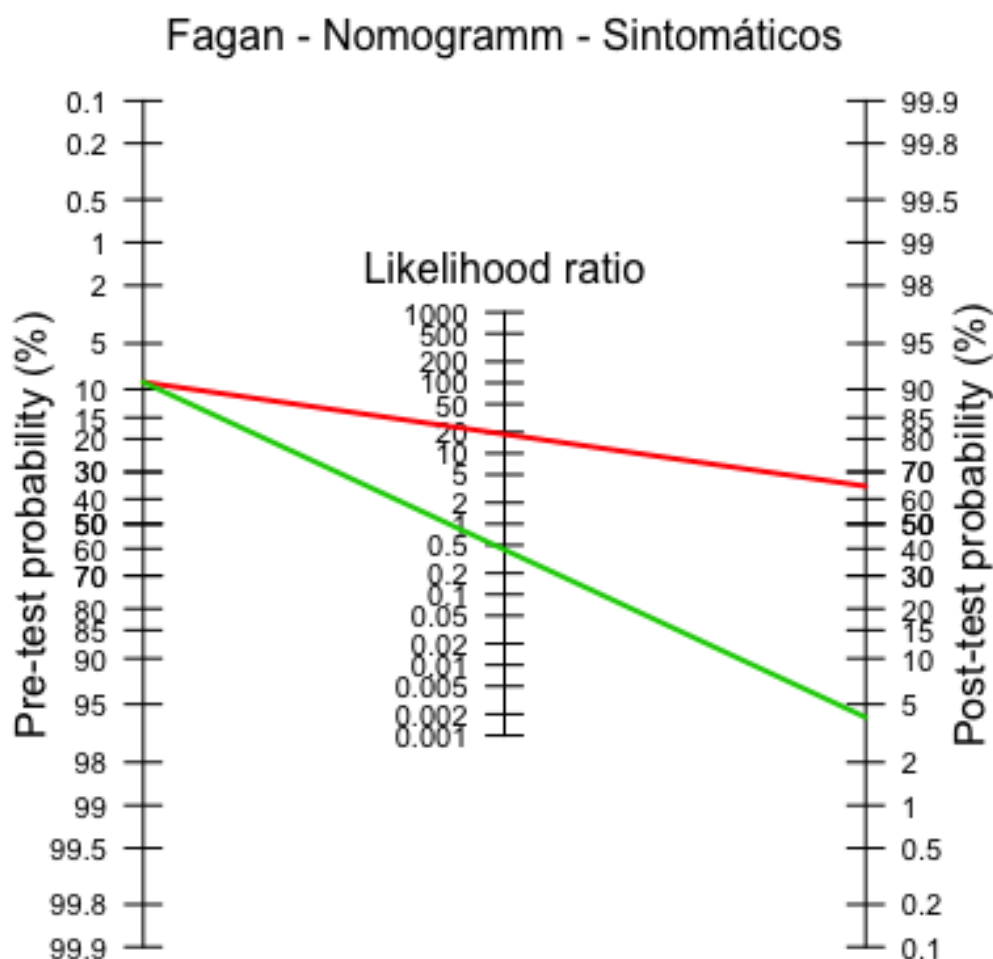


Figura 9. Nomograma de Fagan dos pacientes com CPs sintomáticos.

4.6. EVENTOS ADVERSOS

Onze pacientes (2,3%) desenvolveram eventos adversos: 3 (0,6%) apresentaram sangramento intracístico. Esses pacientes tiveram o diagnóstico confirmado de CAS macrocístico (3) e o diagnóstico de sangramento intracístico foi identificado logo após a realização da PAAF com agulha de 19-Gauges pela presença de Doppler positivo no interior do cisto (3). Desses, 2 apresentaram dor abdominal que evoluíram bem com repouso e tratamento sintomático após 48 a 72 horas. O outro apresentou um episódio de febre sem repercussões clínicas pois o mesmo estava medicado com antibioticoterapia.

Oito (1,6%) desenvolveram episódio de PA, que foi leve em (4), moderada (2) e grave (2). Os dois pacientes que apresentaram PA severa tiveram como diagnóstico final a presença de NIMP tipo II, com cisto único do DS. Um paciente tinha CP = 2,0 cm foi submetido a tratamento clínico e evoluiu bem. A outra paciente na sexta década apresentava NIMP tipo II com cisto $\geq 2,5$ cm tinha apresentado episódio de PA cerca de 1 ano e meio antes da EE-PAAF. Essa paciente necessitou internação por 40 dias sendo necessária drenagem percutânea coleção infectada peripancreática após a EE-PAAF. A paciente evoluiu bem e obteve alta. No momento está sob acompanhamento. Não ocorreram eventos fatais nessa amostra.

5. DISCUSSÃO

São descobertos anualmente cerca de 150.000 CPs incidentais durante exames de imagem ⁽⁶⁵⁾. O médico pode decidir entre uma conduta agressiva ou seguimento. Porém o maior problema é a morbidade e mortalidade de uma ressecção cirúrgica desnecessária *versus* o risco de perder a oportunidade de cura. Os CPs podem ser subclassificados em NCMs e não mucinosas. Enquanto os CPs não mucinosos são inofensivos e não requerem acompanhamento, as NCMs podem ter potencial maligno e exigir ressecção cirúrgica ou vigilância, dependendo do tamanho e de outras características, como a presença de nódulos murais ⁽¹⁹⁾. Mesmo com os métodos diagnósticos disponíveis, o diagnóstico preciso de um CP ainda é um desafio!

Nos últimos anos a EE evoluiu de uma técnica usada para obter imagens detalhadas do pâncreas, inclusive dos CPs, para um método invasivo com a obtenção de tecido pancreático ⁽²⁾. Apesar da alta resolução há controvérsias sobre sua precisão na diferenciação entre uma NCM e não mucinosa ⁽⁶⁶⁾. A PAAF é considerada técnica importante na investigação diagnóstica dessa doença. Muitos estudos^(67,68) foram publicados relatando o rendimento da PAAF para avaliar os CPs, mas pouco se sabe sobre o sucesso técnico e segurança. Portanto, o objetivo deste estudo de um único centro de grande contingência para o uso da EE-PAAF foi investigar o sucesso técnico e a segurança do EE-PAAF e comparar o grupo de pacientes com CP sintomáticos e assintomáticos.

Em nosso estudo, um total de 585 pacientes foram submetidos a EE e a EE-PAAF pôde ser realizada com a finalidade de diagnóstico e identificar a presença de CPs em 510 (87,1%). O exame microhistológico foi realizado em todos os casos e o diagnóstico etiológico foi obtido em 87,4% dos casos. Nosso estudo se concentrou no cálculo da sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia da técnica da microhistologia para identificar uma NCM e/ou malignizada, além da análise da verossimilhança de ambos os grupos analisados. Outros dois estudos relataram resultados semelhantes com sensibilidades de 13% e 35%, respectivamente ao estudo de de Jong e colaboradores ⁽⁶⁹⁾ mas ambos também usaram a mesma técnica, diferente da utilizada nesse estudo ^(1, 21). Esses números são menores do que os relatados em outro estudo prospectivo de Frossard e colaboradores ⁽⁷⁰⁾. No estudo de de Jong e colaboradores ⁽⁶⁹⁾ a análise citológica foi realizada em 127 pacientes com

CPs e obteve diagnóstico em 98 (77%). No entanto, nesse estudo, foi obtida microbiópsia adicional e foi utilizado um processador para a preparação celular que forneceu uma população de células em monocamada.

A análise microhistológica depende em grande parte da aquisição de número suficiente de células do espécime, por isso se temos pouco líquido nossa preferência foi e ainda é enviar todo o material para exame microhistológico bem como tentar penetrar na parede do cisto para obtermos fragmentos, ao invés de enviar todo o líquido para a pesquisa bioquímica. Apesar de nossos resultados animadores, nós concluímos que a interpretação desses espécimes microhistológicos permanece desafiadora, mesmo nas mãos de patologistas experientes em doenças do sistema digestório.

Apesar da EE ser destacadamente elemento valioso para o diagnóstico, a interpretação das imagens adquiridas apresenta resultados controversos para o diagnóstico etiológico preciso ^(2,71). Nesse estudo ao nos basearmos exclusivamente na imagem obtida pela EE para determinarmos se um CP é benigno ou maligno a sensibilidade foi de 20,3% e acurácia de 63,7%, mostrando que a EE é um péssimo exame para determinar se um CP é maligno (**figura 4**). Por outro lado, para diferenciar um CP neoplásico de outro não neoplásico a EE tem sensibilidade de 81,8%, acurácia de 89,8% e VPP de 97,2%. A resolução das imagens da EE é boa para mostrar se um CP é neoplásico ou não (**figuras 1 e 5**).

Em relação à epidemiologia observada nos grupos estudados, houve diferença estatísticas entre o grupo sintomático e assintomático. A média de idade foi de 59,5 anos e 55,5 anos para os pacientes assintomáticos e sintomáticos, respectivamente ($p=0,004$). O predomínio em ambos os grupos ocorreu na sexta e sétima década. Não houve diferença entre os grupos em relação ao predomínio feminino. Ferrone e colaboradores ⁽⁵⁶⁾, estudaram 159 pacientes com CP incidental e observaram que os CPs se localizavam na cabeça/processo uncinado, corpo e cauda em 60 %, 29% e 11%, respectivamente. Na nossa casuística a cabeça do pâncreas, corpo e cauda estavam acometidas em 51,7%, 34% e 7,6% e 50,8%, 31,3% e 10%, para os CPs assintomáticos e sintomáticos, respectivamente. Não houve diferença

estatística entre os grupos estudados em relação à localização do cisto na cabeça ($p=0.877$), corpo ($p=0,548$) e cauda ($p=0,352$).

Segundo a literatura, CPs > 3 cm tendem a apresentar maior risco de malignização associada à sintomatologia ⁽⁷¹⁾. Fato esse que ocorreu em nossa casuística onde ao compararmos os 169 pacientes sintomáticos aos 341 assintomáticos a presença de CP com média de tamanho de 35 mm versus 23 mm ($p<0,001$), além da maior frequência de CP malignos para o primeiro grupo 24,3% contra 8,2% para o grupo de pacientes assintomáticos ($p<0,001$).

Adsay e colaboradores ⁽⁷²⁾ mostraram que 67 % dos CPs eram < 3 cm e assintomáticos. No nosso estudo isso ocorreu em 76,5% dos CPs incidentais e menores de 3,0 cm. Por outro lado, nos sintomáticos, 51,4 % eram < 3,0 cm, corroborando com os dados da literatura. Brugge e colaboradores ⁽⁵⁵⁾, estudando 247 pacientes, verificaram que a maioria, 56%, das lesões eram benignas. Em nosso trabalho encontramos CPs benignos, pré-neoplásicos e malignos em 50,6%, 35,9% e 13,5%, respectivamente.

Torresan e colaboradores ⁽²⁹⁾ em um estudo de 87 pacientes demonstraram que a maioria dos CPs benignos, corresponderam ao CAS, fato esse que ocorreu em nosso estudo. Nesse estudo a taxa de ocorrência de CPs benignos, pré-neoplásicos e malignos em pacientes assintomáticos e sintomáticos foi de 53,1%, 38,7% ($p=0.399$), 8,2% e 45,6% ($p=0.016$) e 30,2% e 24,3% ($p<0,001$), respectivamente. Dentre os CPs benignos o achado mais frequente foi o CAS 140/510 (27,4%), seguido pelo CS em 46/510 (9%) e PP em 44/510 (8,6%) casos. Nos CPs incidentais e sintomáticos essas taxas para o CAS, CS e PP, foram: 39/169, 10/169 e 23/169 e 101/341, 36/341 e 21/341, respectivamente. Desse modo, neste trabalho como na literatura ⁽⁵⁵⁾, o CAS foi o mais prevalente. Comprovando, principalmente, a importância do diagnóstico pela microhistologia em relação à citologia, que fornece baixa acurácia e sensibilidade ⁽⁷³⁾. Pela baixa probabilidade de transformação maligna, até hoje apenas oito casos foram relatados na literatura ^(28, 74), o seu tratamento consiste no acompanhamento clínico. A cirurgia é reservada para os casos sintomáticos, sendo, portanto, o prognóstico dos pacientes excelente, conforme revela a literatura ⁽²⁹⁾.

Gress e colaboradores ⁽³²⁾, estudaram 188 pacientes submetidos a EE-PAAF e observaram que dentre as lesões malignas, o CAM correspondeu a 41% dos casos puncionados, diferentemente do nosso estudo onde a NIMP foi a mais prevalente em 136/183 contra 47/183 para o CAM. Nos CPs sintomáticos, a NIMP representou 35/51, seguido do CAM em 16/51, as seguintes lesões: tumor endócrino pancreático, tumor sólido cístico pseudopapilar, NIMP com carcinoma in situ (**figura 4**), cistoadenoma mucinoso, neoplasia intraepitelial pancreática 1, 2 e 3.

A diferenciação entre CPs benignos, malignos e pré-neoplásicos é importante, pois altera a forma de tratamento. CPs benignos assintomáticos não requerem tratamento, enquanto os malignos ou pré-neoplásicos, na ausência de contraindicação clínica, devem ser ressecados. A EE-PAAF aumenta a especificidade da EE sem prejuízo da sensibilidade ⁽⁵²⁾. Sua acurácia é superior àquela guiada por US e TC, especialmente em CPs < 2 cm ⁽⁵²⁾. A grande preocupação da punção percutânea é a semeadura de células tumorais no trajeto da agulha. Na EE-PAAF o trajeto percorrido por ela é mais curto, por isso essa ocorrência é mais rara. Na literatura consultada ^(52, 53) a EE-PAAF é segura com baixa taxa de EAs. São descritos casos de perfuração e hemorragia. As taxas de EAs variam de 0,3 a 5%

A acurácia e a efetividade da microhistologia em diagnosticar CPs não tinham sido realizadas antes. O primeiro estudo que obteve o diagnóstico pela microhistologia utilizando a EE-PAAF foi de Mitsuhashi e colaboradores ⁽⁷⁵⁾, que diagnosticaram 91 dos 114 (80%) CPs. Brown e colaboradores ⁽⁷⁶⁾, de modo similar, encontraram 18 lesões císticas em diferentes órgãos que tiveram um aumento de 14% na sua acurácia após o uso da microhistologia em relação a citologia. A microhistologia obtida pela EE-PAAF versus cirurgia em lesões pancreáticas malignas sintomáticas e assintomáticas, apresentou sensibilidade, especificidade e acurácia de 98%, 100% e 98% e 99% 100% e 99%, respectivamente. Os resultados deste trabalho foram semelhantes ao trabalho de Aljebreen e colaboradores ⁽⁷⁷⁾ e também de Ardengh e colaboradores ⁽⁵⁸⁾ com sensibilidade, especificidade e acurácia próximos a 100% no diagnóstico das lesões obtidas pela microhistologia. Observa-se rendimento semelhante aos achados do material cirúrgico, utilizando a microhistologia. Com isso, permite

também utilizar, com alta acurácia e sensibilidade, o material da microhistologia pela EE-PAAF para diagnosticar tanto CPs benignos quanto malignos.

Apesar do custo extra, a técnica da microhistologia, está ganhando mais atenção e interesse, e novas implementações desta técnica na rotina, vem tornando-a mais fácil de executar, mais rápida e com melhor custo benefício. Poucos estudos têm sido publicados em relação à sua aplicabilidade em CPs. Observa-se com isso, que é justificado o uso da microhistologia pela EE-PAAF como método de avaliação e diagnóstico para os CPs, bem como para sua diferenciação entre CP benigno e maligno. Na análise global, os resultados mostram que a EE-PAAF com microhistologia apresentam valores de sensibilidade, especificidade e acurácia elevados no diagnóstico dos CPs, permitindo realizar o diagnóstico diferencial confiável (**tabela 2**).

Realizamos também a análise bioquímica do CEA, CA 19.9 e amilase. Isso foi possível em 160 pacientes (53,8%), principalmente porque optamos por enviar material para avaliação microhistológica e, em muitos casos, nenhum líquido foi deixado para análise bioquímica. Análises bioquímicas do fluido cístico (amilase) e marcadores tumorais têm sido avaliados há vários anos com base em que os marcadores secretados no fluido cístico podem identificar o revestimento epitelial. Marcadores comumente utilizados são o CEA, CA 19.9, CA 15.3 e CA 72.4 ⁽⁷⁸⁻⁸¹⁾, dentre os quais o CEA é considerado um dos melhores marcadores discriminatórios para o diagnóstico de NCMs ⁽⁸²⁾, proporcionando a mais alta sensibilidade e especificidade na maioria dos estudos.

A taxa global da ocorrência de EAs foi de 2,3% (12/510). Não houve mortes, casos de infecção e nenhum paciente necessitou de cirurgia. Oito (1,6%) desenvolveram episódio de PA, que foi leve em (4), moderada (2) e severa (2). Os dois pacientes que apresentaram PA severa tiveram como diagnóstico final a presença de NIMP tipo II. Um paciente com CP=2,0 cm foi submetido a tratamento clínico e evoluiu bem. A outra paciente na sexta década apresentava cisto $\geq 2,5$ cm e tinha apresentado episódio de PA cerca de 1 ano e meio antes da EE-PAAF. Essa paciente necessitou internação por 40 dias com drenagem percutânea de coleção peripancreática infectada. A paciente evoluiu bem e obteve alta. Essa taxa de ocorrência de EAs é comparável à relatada no estudo de Lee e colaboradores e de Jong e colaboradores ^(83, 69). O primeiro analisou

retrospectivamente 603 EE-PAAF de CPs observando 13 eventos adversos (2,2%). Dois estudos anteriores mostraram taxas mais altas de complicações de 3,5% e 14% após a PAAF para os CPs ^(84, 85). No estudo com taxa de EAs 3,5% antibióticos profiláticos também foram administrados ⁽⁸⁴⁾, enquanto que se nenhum antibiótico é fornecido essa taxa subiu para 14% ⁽⁸⁵⁾. A maioria dos EAs após a PAAF é leve, e o EA mais comum é a PA, sendo essa a que mais ocorreu em nosso estudo. A infecção de CPs após PAAF é rara e faltam dados que apoiem o uso de antibióticos profiláticos, embora seja prática comum na maioria dos centros. Em nossa série acreditamos não ter ocorrido nenhum episódio infeccioso, pois em todos os CPs sempre objetivamos o seu esvaziamento completo com uma única passagem da agulha. A hemorragia intracística é outro EA raro que ocorreu em 6% dos casos relatados por Varadarajulu e colaboradores e 0,6% dos nossos casos ⁽⁸⁶⁾.

Ressalta-se que os resultados da razão de verossimilhança negativa pré-teste e positiva pós-teste, para pacientes com CPs assintomáticos e sintomáticos foi 2,8% e 95,7% e 4,1% e 64,9%, respectivamente. Assim sendo, considerando uma mulher de 55 anos, assintomática diagnosticada com CP em exames de rotina. Baseado na história clínica, exame físico e US com cisto de pâncreas no processo unciforme o clínico coloca como primeira hipótese diagnóstica, uma NCP. O clínico sabe que a prevalência de NCP maligna nesse caso é de 10%. A solicitação de uma CPRM/RM como parte do estudo confirma a presença de um CP no processo unciforme com comunicação com o DPP. Há evidências de que a CPRM/RM tem sensibilidade de 70% e uma especificidade de 95% no diagnóstico de uma NIMP tipo II. Como a sensibilidade é baixa para identificar com precisão se a lesão é maligna o clínico solicita uma EE-PAAF que tem sensibilidade mais elevada que a CPRM/RM para o diagnóstico de sinais suspeitos para malignidade. Neste cenário, como o clínico deverá interpretar o achado da microhistologia da EE-PAAF? Qual será a utilidade da EE-PAAF? De que forma poderá o resultado positivo do teste, presença de NIMP, alterar a probabilidade de doença estimada a partir da prevalência da doença? Tendo em conta que a probabilidade pré-teste da doença (10%) e a sensibilidade e especificidade da doença, a aplicação do teste de verossimilhança permite responder a estas questões: logo, a probabilidade neste caso, com um resultado

positivo no teste, dado que a prevalência da doença é de 10%, a probabilidade do indivíduo ter a doença é de 95,7% (probabilidade pós teste positivo), para o assintomático e de 64,9% para o sintomático. Agora, se pelo contrário, a EE-PAAF não for sugestiva do diagnóstico etiológico da NIMP malignizada, a probabilidade de doença seria diminuída relativamente à estimativa inicial. O clínico passaria de uma probabilidade de doença de 95,7% para uma probabilidade de 2,8%. Esses resultados revelam que a realização da EE-PAAF em dúvida diagnóstica é mais benéfica em pacientes com CPs assintomáticos que em cistos sintomáticos, pois nesses casos as dúvidas são sempre maiores.

Para interpretar os resultados deste estudo, algumas limitações devem ser consideradas. O estudo apesar de retrospectivo foi realizado em uma grande coorte de pacientes atendidos consecutivamente, onde a preferência foi o envio do material para estudo microhistológico em contraste com os estudos retrospectivos publicados anteriormente, que enviaram o material para a citologia ou “*cell block*”^(83, 85). Além disso, todos os procedimentos de EE foram realizados por ecoendoscopistas com vasta experiência em EE pancreática. O acompanhamento padrão foi realizado 7 a 14 dias após o procedimento.

Outra limitação do estudo é o potencial viés de seleção, já que o hospital 9 de Julho e seu serviço de Endoscopia é centro de referência terciário nacional para esse tipo de exame para o diagnóstico de doenças pancreáticas. Além disso, em alguns pacientes, a PAAF não foi realizada devido a considerações clínicas, embora o protocolo tenha especificado o desempenho da PAAF em todos os pacientes. Finalmente, esse estudo não avaliou o acompanhamento a longo prazo de nossa coorte de pacientes. A vigilância a longo prazo de todos os pacientes com certeza mostrará o verdadeiro valor da EE-PAAF nos CPs, mas o presente estudo investigou o sucesso técnico, a segurança da EE-PAAF para a obtenção da microhistologia e os comparou com os doentes sintomáticos e assintomáticos.

6. CONCLUSÃO

A avaliação do impacto da EE-PAAF associada à microhistologia no diagnóstico de cistos pancreáticos em pacientes assintomáticos e sintomáticos, nas condições em que foi realizada esta pesquisa, permite concluir que: em pacientes com cistos pancreáticos assintomáticos ou sintomáticos a EE-PAAF é tecnicamente viável e segura devido a baixa taxa de ocorrência de efeitos adversos.

A microhistologia obteve um diagnóstico etiológico correto na maioria dos pacientes com cistos pancreáticos, com contribuição importante para as lesões malignas e os pacientes assintomáticos beneficiam-se mais ao serem submetidos EE-PAAF associada à microhistologia para a detecção de cistos pancreáticos preneoplásicos e malignos se comparados com os sintomáticos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brugge WR, Lauwers GY, Sahani D, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Cystic neoplasms of the pancreas. *N Engl J Med*. 2004;351(12):1218-26.
2. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlo T, Regan S, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology*. 2004;126(5):1330-6.
3. Irie H, Honda H, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Aibe H, Shinozaki K, et al. Measurement of the apparent diffusion coefficient in intraductal mucin-producing tumor of the pancreas by diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Abdom Imaging*. 2002;27(1):82-7.
4. Schraibman V, Goldman SM, Ardengh JC, Goldenberg A, Lobo E, Linhares MM, et al. New trends in diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a tool in differentiation of serous cystadenoma and mucinous cystic tumor: a prospective study. *Pancreatology*. 2011;11(1):43-51.
5. Garcea G, Ong SL, Rajesh A, Neal CP, Pollard CA, Berry DP, et al. Cystic lesions of the pancreas. A diagnostic and management dilemma. *Pancreatology*. 2008;8(3):236-51.
6. Sachs T, Pratt WB, Callery MP, Vollmer CM, Jr. The incidental asymptomatic pancreatic lesion: nuisance or threat? *J Gastrointest Surg*. 2009;13(3):405-15.
7. Kearns M, Ahmad NA. Diagnosis and Management of Pancreatic Cystic Neoplasms. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017;15(4):587-602.
8. Adsay NV, Klimstra DS, Compton CC. Cystic lesions of the pancreas. Introduction. *Semin Diagn Pathol*. 2000;17(1):1-6.
9. Grieshop NA, Wiebke EA, Kratzer SS, Madura JA. Cystic neoplasms of the pancreas. *Am Surg*. 1994;60(7):509-14; discussion 14-5.
10. Le Borgne J, de Calan L, Partensky C. Cystadenomas and cystadenocarcinomas of the pancreas: a multiinstitutional retrospective study of 398 cases. French Surgical Association. *Ann Surg*. 1999;230(2):152-61.
11. Sarr MG, Kendrick ML, Nagorney DM, Thompson GB, Farley DR, Farnell MB. Cystic neoplasms of the pancreas: benign to malignant epithelial neoplasms. *Surg Clin North Am*. 2001;81(3):497-509.
12. Schneider C, Reck T, Greskott KR, Kockerling F, Gall FP. [Cystic pancreatic tumors]. *Langenbecks Arch Chir*. 1993;378(5):281-7.
13. Ganc AJ, Ardengh JC. [Digestive echoendoscopy]. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 1994;40(1):1-3.

14. Ardengh JC, Lopes CV, de Lima LF, de Oliveira JR, Venco F, Santo GC, et al. Diagnosis of pancreatic tumors by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *World J Gastroenterol*. 2007;13(22):3112-6.
15. Ardengh JC, Goldman SM, de Lima-Filho ER. Current role of imaging methods in the diagnosis of cystic solid pancreas neoplasms: part II. *Rev Col Bras Cir*. 2011;38(3):192-7.
16. Ardengh JC, Goldman SM, Lima-Filho ER. Current role of imaging methods in the diagnosis of cystic solid pancreas neoplasms: part II. *Rev Col Bras Cir*. 2011;38(2):133-8.
17. Kimmey MB, Martin RW, Silverstein FE. Endoscopic ultrasound probes. *Gastrointest Endosc*. 1990;36(2 Suppl):S40-6.
18. Lightdale CJ. Indications, contraindications, and complications of endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc*. 1996;43(2 Pt 2):S15-9.
19. Polkowski M, Jenssen C, Kaye P, Carrara S, Deprez P, Gines A, et al. Technical aspects of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline - March 2017. *Endoscopy*. 2017;49(10):989-1006.
20. Johanson JF, Cooper G, Eisen GM, Freeman M, Goldstein JL, Jensen DM, et al. Quality assessment of endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc*. 2002;55(7):798-801.
21. Attasaranya S, Pais S, LeBlanc J, McHenry L, Sherman S, DeWitt JM. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and cyst fluid analysis for pancreatic cysts. *JOP*. 2007;8(5):553-63.
22. Ardengh JC, Lopes CV, de Lima-Filho ER, Kemp R, Dos Santos JS. Impact of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration on incidental pancreatic cysts. A prospective study. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(1):114-20.
23. Brugge WR. The role of EUS in the diagnosis of cystic lesions of the pancreas. *Gastrointest Endosc*. 2000;52(6 Suppl):S18-22.
24. Hammel P. Role of tumor markers in the diagnosis of cystic and intraductal neoplasms. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2002;12(4):791-801.
25. Iwase K, Takenaka H, Oshima S, Yagura A, Nishimura Y, Yoshidome K, et al. Determination of tumor marker levels in cystic fluid of benign liver cysts. *Dig Dis Sci*. 1992;37(11):1648-54.
26. Morohoshi T, Held G, Kloppel G. Exocrine pancreatic tumours and their histological classification. A study based on 167 autopsy and 97 surgical cases. *Histopathology*. 1983;7(5):645-61.

27. Ishikawa T, Nakao A, Nomoto S, Hosono J, Harada A, Nonami T, et al. Immunohistochemical and molecular biological studies of serous cystadenoma of the pancreas. *Pancreas*. 1998;16(1):40-4.
28. George DH, Murphy F, Michalski R, Ulmer BG. Serous cystadenocarcinoma of the pancreas: a new entity? *Am J Surg Pathol*. 1989;13(1):61-6.
29. Torresan F, Casadei R, Solmi L, Marrano D, Gandolfi L. The role of ultrasound in the differential diagnosis of serous and mucinous cystic tumours of the pancreas. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997;9(2):169-72.
30. Zamboni G, Scarpa A, Bogina G, Iacono C, Bassi C, Talamini G, et al. Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. *Am J Surg Pathol*. 1999;23(4):410-22.
31. Thompson LD, Becker RC, Przygodzki RM, Adair CF, Heffess CS. Mucinous cystic neoplasm (mucinous cystadenocarcinoma of low-grade malignant potential) of the pancreas: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol*. 1999;23(1):1-16.
32. Gress F, Gottlieb K, Cummings O, Sherman S, Lehman G. Endoscopic ultrasound characteristics of mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(4):961-5.
33. Sperti C, Pasquali C, Guolo P, Polverosi R, Liessi G, Pedrazzoli S. Serum tumor markers and cyst fluid analysis are useful for the diagnosis of pancreatic cystic tumors. *Cancer*. 1996;78(2):237-43.
34. Centeno BA, Warshaw AL, Mayo-Smith W, Southern JF, Lewandrowski K. Cytologic diagnosis of pancreatic cystic lesions. A prospective study of 28 percutaneous aspirates. *Acta Cytol*. 1997;41(4):972-80.
35. Rivera JA, Fernandez-del Castillo C, Pins M, Compton CC, Lewandrowski KB, Rattner DW, et al. Pancreatic mucinous ductal ectasia and intraductal papillary neoplasms. A single malignant clinicopathologic entity. *Ann Surg*. 1997;225(6):637-44; discussion 44-6.
36. Fukushima N, Mukai K. Pancreatic neoplasms with abundant mucus production: emphasis on intraductal papillary-mucinous tumors and mucinous cystic tumors. *Adv Anat Pathol*. 1999;6(2):65-77.
37. Azar C, Van de Stadt J, Rickaert F, Deviere M, Baize M, Kloppel G, et al. Intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas. Clinical and therapeutic issues in 32 patients. *Gut*. 1996;39(3):457-64.
38. Conley CR, Scheithauer BW, van Heerden JA, Weiland LH. Diffuse intraductal papillary adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg*. 1987;205(3):246-9.

39. Loftus EV, Jr., Olivares-Pakzad BA, Batts KP, Adkins MC, Stephens DH, Sarr MG, et al. Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: clinicopathologic features, outcome, and nomenclature. Members of the Pancreas Clinic, and Pancreatic Surgeons of Mayo Clinic. *Gastroenterology*. 1996;110(6):1909-18.
40. Paal E, Thompson LD, Frommelt RA, Przygodzki RM, Heffess CS. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 35 anaplastic carcinomas of the pancreas with a review of the literature. *Ann Diagn Pathol*. 2001;5(3):129-40.
41. Yamada M, Kozuka S, Yamao K, Nakazawa S, Naitoh Y, Tsukamoto Y. Mucin-producing tumor of the pancreas. *Cancer*. 1991;68(1):159-68.
42. Yasuda H, Takada T, Amano H, Yoshida M. Surgery for mucin-producing pancreatic tumor. *Hepatogastroenterology*. 1998;45(24):2009-15.
43. Traverso LW, Peralta EA, Ryan JA, Jr., Kozarek RA. Intraductal neoplasms of the pancreas. *Am J Surg*. 1998;175(5):426-32.
44. Paal E, Thompson LD, Przygodzki RM, Bratthauer GL, Heffess CS. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 22 intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas, with a review of the literature. *Mod Pathol*. 1999;12(5):518-28.
45. Pavone E, Mehta SN, Hilzenrat N, Bret P, Lough J, Goresky CA, et al. Role of ERCP in the diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(5):887-90.
46. Koito K, Namieno T, Nagakawa T, Shyonai T, Hirokawa N, Morita K. Solitary cystic tumor of the pancreas: EUS-pathologic correlation. *Gastrointest Endosc*. 1997;45(3):268-76.
47. Bounds BC. Diagnosis and fine needle aspiration of intraductal papillary mucinous tumor by endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2002;12(4):735-45, vii.
48. Hara T, Yamaguchi T, Ishihara T, Tsuyuguchi T, Kondo F, Kato K, et al. Diagnosis and patient management of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas by using peroral pancreatoscopy and intraductal ultrasonography. *Gastroenterology*. 2002;122(1):34-43.
49. Anderson MA, Scheiman JM. Nonmucinous cystic pancreatic neoplasms. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2002;12(4):769-79, viii.
50. Warshaw AL, Compton CC, Lewandrowski K, Cardenosa G, Mueller PR. Cystic tumors of the pancreas. New clinical, radiologic, and pathologic observations in 67 patients. *Ann Surg*. 1990;212(4):432-43; discussion 44-5.

51. Strobel O, Z'Graggen K, Schmitz-Winnenthal FH, Friess H, Kappeler A, Zimmermann A, et al. Risk of malignancy in serous cystic neoplasms of the pancreas. *Digestion*. 2003;68(1):24-33.
52. Balcom JHt, Rattner DW, Warshaw AL, Chang Y, Fernandez-del Castillo C. Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg*. 2001;136(4):391-8.
53. Fitzgerald TL, Smith AJ, Ryan M, Atri M, Wright FC, Law CH, et al. Surgical treatment of incidentally identified pancreatic masses. *Can J Surg*. 2003;46(6):413-8.
54. Allen PJ, Brennan MF. The management of cystic lesions of the pancreas. *Adv Surg*. 2007;41:211-28.
55. Brugge WR. The incidental pancreatic cyst on abdominal computerized tomography imaging: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(2):140-4.
56. Ferrone CR, Correa-Gallego C, Warshaw AL, Brugge WR, Forcione DG, Thayer SP, et al. Current trends in pancreatic cystic neoplasms. *Arch Surg*. 2009;144(5):448-54.
57. Hammel P. [Diagnostic value of cyst fluid analysis in cystic lesions of the pancreas: current data, limitations, and perspectives]. *J Radiol*. 2000;81(5):487-90.
58. Ardengh JC, Lopes CV, de Lima LF, Venco F, Santo GC, Begnami MD, et al. Cell block technique and cytological smears for the differential diagnosis of pancreatic neoplasms after endosonography-guided fine-needle aspiration. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2008;38(4):246-51.
59. Compagno J, Oertel JE. Microcystic adenomas of the pancreas (glycogen-rich cystadenomas): a clinicopathologic study of 34 cases. *Am J Clin Pathol*. 1978;69(3):289-98.
60. Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Cystic tumors of the pancreas. *Surg Clin North Am*. 1995;75(5):1001-16.
61. Silverstein FE, Martin RW, Kimmey MB, Jiranek GC, Franklin DW, Proctor A. Experimental evaluation of an endoscopic ultrasound probe: in vitro and in vivo canine studies. *Gastroenterology*. 1989;96(4):1058-62.
62. Cotton PB. Outcomes of endoscopy procedures: struggling towards definitions. *Gastrointest Endosc*. 1994;40(4):514-8.
63. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the

results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1994;271(9):703-7.

64. Fagan TJ. Letter: Nomogram for Bayes theorem. *N Engl J Med*. 1975;293(5):257.

65. Singh M, Maitra A. Precursor lesions of pancreatic cancer: molecular pathology and clinical implications. *Pancreatology*. 2007;7(1):9-19.

66. Ahmad NA, Kochman ML, Lewis JD, Ginsberg GG. Can EUS alone differentiate between malignant and benign cystic lesions of the pancreas? *Am J Gastroenterol*. 2001;96(12):3295-300.

67. Hernandez LV, Bhutani MS. Endoscopic ultrasound and pancreatic cysts: a sticky situation! *Am J Gastroenterol*. 2001;96(12):3229-30.

68. Sedlack R, Affi A, Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, Wiersema MJ. Utility of EUS in the evaluation of cystic pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc*. 2002;56(4):543-7.

69. de Jong K, Poley JW, van Hooft JE, Visser M, Bruno MJ, Fockens P. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of pancreatic cystic lesions provides inadequate material for cytology and laboratory analysis: initial results from a prospective study. *Endoscopy*. 2011;43(7):585-90.

70. Frossard JL, Amouyal P, Amouyal G, Palazzo L, Amaris J, Soldan M, et al. Performance of endosonography-guided fine needle aspiration and biopsy in the diagnosis of pancreatic cystic lesions. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(7):1516-24.

71. Pausawasdi N, Heidt D, Kwon R, Simeone D, Scheiman J. Long-term follow-up of patients with incidentally discovered pancreatic cystic neoplasms evaluated by endoscopic ultrasound. *Surgery*. 2010;147(1):13-20.

72. Adsay NV, Merati K, Andea A, Sarkar F, Hruban RH, Wilentz RE, et al. The dichotomy in the preinvasive neoplasia to invasive carcinoma sequence in the pancreas: differential expression of MUC1 and MUC2 supports the existence of two separate pathways of carcinogenesis. *Mod Pathol*. 2002;15(10):1087-95.

73. Carlson SK, Johnson CD, Brandt KR, Batts KP, Salomao DR. Pancreatic cystic neoplasms: the role and sensitivity of needle aspiration and biopsy. *Abdom Imaging*. 1998;23(4):387-93.

74. Jais B, Rebours V, Malleo G, Salvia R, Fontana M, Maggino L, et al. Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas). *Gut*. 2016;65(2):305-12.

75. Mitsuhashi T, Ghafari S, Chang CY, Gu M. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of the pancreas: cytomorphological evaluation with emphasis on adequacy assessment, diagnostic criteria and contamination from the gastrointestinal tract. *Cytopathology*. 2006;17(1):34-41.
76. Brown KT, Fulbright RK, Avitabile AM, Bashist B. Cytologic analysis in fine-needle aspiration biopsy: smears vs cell blocks. *AJR Am J Roentgenol*. 1993;161(3):629-31.
77. Aljebreen AM, Romagnuolo J, Perini R, Sutherland F. Utility of endoscopic ultrasound, cytology and fluid carcinoembryonic antigen and CA 19-9 levels in pancreatic cystic lesions. *World J Gastroenterol*. 2007;13(29):3962-6.
78. Alles AJ, Warshaw AL, Southern JF, Compton CC, Lewandrowski KB. Expression of CA 72-4 (TAG-72) in the fluid contents of pancreatic cysts. A new marker to distinguish malignant pancreatic cystic tumors from benign neoplasms and pseudocysts. *Ann Surg*. 1994;219(2):131-4.
79. Bassi C, Salvia R, Gumbs AA, Butturini G, Falconi M, Pederzoli P. The value of standard serum tumor markers in differentiating mucinous from serous cystic tumors of the pancreas: CEA, Ca 19-9, Ca 125, Ca 15-3. *Langenbecks Arch Surg*. 2002;387(7-8):281-5.
80. Lewandrowski KB, Warshaw AL, Compton CC, Pins MR, Southern JF. Variability in cyst fluid carcinoembryonic antigen level, fluid viscosity, amylase content, and cytologic findings among multiple loculi of a pancreatic mucinous cystic neoplasm. *Am J Clin Pathol*. 1993;100(4):425-7.
81. van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc*. 2005;62(3):383-9.
82. Lewandrowski KB, Southern JF, Pins MR, Compton CC, Warshaw AL. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cysts. A comparison of pseudocysts, serous cystadenomas, mucinous cystic neoplasms, and mucinous cystadenocarcinoma. *Ann Surg*. 1993;217(1):41-7.
83. Lee LS, Saltzman JR, Bounds BC, Poneris JM, Brugge WR, Thompson CC. EUS-guided fine needle aspiration of pancreatic cysts: a retrospective analysis of complications and their predictors. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(3):231-6.
84. O'Toole D, Palazzo L, Arotcarena R, Dancour A, Aubert A, Hammel P, et al. Assessment of complications of EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc*. 2001;53(4):470-4.
85. Wiersema MJ, Vilman P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology*. 1997;112(4):1087-95.

86. Varadarajulu S, Eloubeidi MA. Frequency and significance of acute intracystic hemorrhage during EUS-FNA of cystic lesions of the pancreas. *Gastrointest Endosc.* 2004;60(4):631-5.

8. ANEXOS

Anexo 1: Tabela comparativa para os cálculos de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo, negativo e acurácia da imagem obtida pela EE em prever se o CP é maligno ou benigno.

ECOENDOSCOPIA	DIAGNÓSTICO FINAL																				TOTAL
		NIMP MALIG	ADC	CAC	P-NET	FRANTZ	LPC	MCRC	PANIN 3	NIMP	CAM	CAS	CS	PP	PANIN 1	CL	NP	PANIN 2	CSVHL	TBC	
ECOENDOSCOPIA	NIMP MALIGNIZADO (NIMP MALIG)	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
	ADENOCARCINOMA DUCTAL CÍSTICO (ADC)	0	7	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8
	CISTOADENOCARCINOMA (CAC)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	TUMOR NEUROENDÓCRINO DO PÂNCREAS (P-NET)	0	0	0	3	1	0	0	0	1	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	8
	NEOPLASIA INTRADUCTAL MUCINOSA PAPILIFERA (NIMP)	13	4	0	2	0	0	0	0	0	120	14	20	9	6	7	2	1	3	0	201
	CISTOADENOMA MUCINOSO (CAM)	2	0	4	2	0	0	0	0	3	26	7	0	2	0	0	0	0	0	0	46
	CISTOADENOMA SEROSO (CAS)	0	1	1	2	1	0	0	0	8	4	105	5	5	0	2	0	0	0	0	134
	CISTO SIMPLES (CS)	0	0	0	2	0	1	0	0	2	0	2	28	1	0	0	1	0	0	0	37
	PSEUDOCISTO PANCREÁTICO (PP)	0	0	3	0	1	0	0	0	0	2	3	4	30	0	2	1	0	1	1	48
	CISTO SIMPLES NO VON HIPPEL LINDAU (CSVHL)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2
	TUMOR SÓLIDO CÍSTICO (TSC)	2	1	4	2	5	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0	1	22
	TOTAL	19	13	13	13	8	1	1	1	136	47	140	46	44	8	7	4	3	3	2	510

Anexo 2. Tabela comparativa para os cálculos de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo, negativo e acurácia do resultado obtido pela microhistologia no diagnóstico entre CPs malignos versus CPs benignos e preneoplásicos da população de 510 pacientes submetidos a EE-PAAF.

Resultado Microhistologia	Diagnóstico Final																			Total	
	NIMP MALIGN	ADC	CAC	p-NET	Frantz	LPC	MCRC	PanIN 3	NIMP	CAM	CAS	CS	PP	PanIN 1	CL	NP	PanIN 2	CSVHL	Tbc		TSC
NIMP malignizado (NIMP malign)	1	2	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
Adenocarcinoma ductal cístico (ADC)	2	9	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13
Cistoadenocarcinoma (CAC)	1	0	6	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7
Tumor neuroendócrino do pâncreas (p-Net)	0	0	0	12	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13
Frantz	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8
Linfoma pancreático cístico (LPC)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Metástase de câncer renal cístico (MCRC)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
PanIN 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Neoplasia intraductal mucinosa papilífera (NIMP)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Cistoadenoma mucinoso (CAM)	9	0	0	0	0	0	0	0	83	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	94
Cistoadenoma seroso (CAS)	1	0	2	0	0	0	0	0	0	33	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	38
Cistoadenoma seroso (CAS)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	107	0	2	1	0	0	0	0	0	0	113
Cisto Simples (CS)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	29	0	0	0	0	0	2	0	0	31
Pseudocisto pancreático (PP)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	31	0	0	0	0	0	0	0	31
PanIN 1	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	11
Cisto linfoepitelial (CL)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6
Necrose pancreática (NP)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	4
PanIN 2	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	4
Cisto simples no Von Hippel Lindau (CSVHL)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Tuberculose pancreática cística (Tbc)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
Nódulo de pancreatite (NPanc)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Negativo para células atípicas (-)	3	1	2	1	1	0	0	0	0	34	12	21	12	6	2	0	0	0	0	0	95
Não contribuiu para o diagnóstico (não)	0	0	0	0	0	0	0	0	10	1	7	1	0	0	0	0	0	0	0	0	19
Cisto de retenção (CR)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	3
Ectasia ductal glandular (EDG)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	2
Cicatriz com fibrose hialina (CFH)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Infiltrado linfocítico (IL)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Proliferação epitelíode microacinar (PEM)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
TOTAL	19	13	13	13	8	1	1	1	136	47	140	46	44	8	7	4	3	3	2	1	510

Anexo 3. Tabela comparativa para os cálculos de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo, negativo e acurácia do resultado obtido pela microhistologia no diagnóstico entre CPs malignos versus CPs benignos e preneoplásicos da população de CPs assintomáticos submetidos a EE-PAAF.

ResultadoMicrohistologia	Diagnóstico Final																			Total
	NIMP	ADC	p-NET	Frantz	PanIN	NIMP	CAM	CAS	CS	PP	PanIN	CL	NP	PanIN	CSVHL	Tbc	NPanc			
	MALIG				3						1			2						
Adenocarcinoma ductal cístico (ADC)	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	
Cistoadenocarcinoma (CAC)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
Tumor neuroendócrino do pâncreas (p-Net)	0	0	9	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	
Frantz	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
PanIN 3	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
Neoplasia intraductal mucinosa papilífera (NIMP)	6	0	0	0	0	63	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	71	
Cistoadenoma mucinoso (CAM)	0	0	0	0	0	0	23	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	24	
Cistadenoma seroso (CAS)	0	0	0	0	0	0	0	79	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	82	
Cisto Simples (CS)	0	0	0	0	0	0	0	1	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25	
Pseudocisto pancreático (PP)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13	0	0	0	0	0	0	0	0	13	
PanIN 1	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	10	
Cisto linfopitelial (CL)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	4	
Necrose pancreática (NP)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	4	
PanIN 2	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	4	
Cisto simples no Von Hippel Lindou (CSVHL)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	
Tuberculose pancreática cística (Tbc)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	
Nódulo de pancreatite (NPanc)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	2	
Negativo para células atípicas (-)	0	0	0	1	0	23	6	14	7	3	1	0	0	0	0	0	0	0	55	
Não contribuiu para o diagnóstico (não)	0	0	0	0	0	8	1	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16	
Cisto de retenção (CR)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
Ectasia ductal glandular (EDG)	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
Cicatriz com fibrose hialina (CFH)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
Infiltrado linfocítico (IL)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
TOTAL	9	6	9	3	1	101	31	101	36	21	7	4	4	2	3	2	1		341	

Anexo 4. Tabela comparativa para os cálculos de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo, negativo e acurácia do resultado obtido pela microhistologia no diagnóstico entre CPs malignos versus CPs benignos e preneoplásicos da população de CPs sintomáticos submetidos a EE-PAAF.

Microhistologia	Diagnóstico Final	MALIG														Total
		NIMP	ADC	CAC	p-NET	Frantz	LPC	MCRC	NIMP	CAM	CAS	CS	PP	PanIN 1	PanIN 2	
NIMP malignizado (NIMP malign)		1	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	4
Adenocarcinoma ductal cístico (ADC)		2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
Cistoadenocarcinoma (CAC)		0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8
Tumor neuroendócrino do pâncreas (p-Net)		0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Frantz		0	0	0	0	5	0	0	0	0	1	0	0	0	0	6
Linfoma pancreático cístico (LPC)		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Metástase de câncer renal cístico (MCRC)		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Neoplasia intraductal mucinosa papilífera (NIMP)		3	0	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	23
Cistadenoma mucinoso (CAM)		1	0	2	0	0	0	0	0	10	1	0	0	0	0	14
Cistadenoma seroso (CAS)		0	0	1	0	0	0	0	1	0	28	0	1	0	0	31
Cisto Simples (CS)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5	0	0	0	6
Pseudocisto pancreático (PP)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	19	0	0	19
PanIN 1		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Cisto linfoepitelial (CL)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3
PanIN 2		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Nódulo de pancreatite (NPanc)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Negativo para células atípicas (-)		3	1	2	1	0	0	0	11	6	7	5	3	0	0	39
Não contribuiu para o diagnóstico (não)		0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	3
TOTAL		10	7	13	4	5	1	1	35	16	39	10	23	1	3	169

Anexo 5: Aprovação do CEP/CONEP.